

# **L'impatto della terapia chirurgica sulla riduzione della pressione arteriosa e sui parametri indicativi di danno d'organo nel Morbo di Conn.**

<b>RIASSUNTO</b>	<b>4</b>
<b>CENNI STORICI</b>	<b>5</b>
<b>EPIDEMIOLOGIA</b>	<b>5</b>
<b>CENNI DI FISIOLOGIA</b>	<b>7</b>
<b>FISIOPATOLOGIA</b>	<b>14</b>
<b>SOTTOTIPI DI IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO</b>	<b>18</b>
<i>Richiami di anatomia patologica</i>	21
<b>APPROCCIO DIAGNOSTICO</b>	<b>24</b>
<i>Quando eseguire lo screening</i>	24
<i>Esami di laboratorio</i>	24
<i>Test di conferma</i>	26
<i>Imaging diagnostico</i>	27
<i>Cateterismo delle vene surrenali</i>	32
<i>Scintigrafia surrenalica con 131I -metil-19-norcolesterolo</i>	33
<i>Diagnosi differenziale</i>	34
<b>TERAPIA</b>	<b>36</b>
<b>LA SURRENECTOMIA PER MORBO DI CONN</b>	<b>37</b>
<i>L'esperienza pisana nelle surrenectomie laparoscopiche</i>	38

<i>Tecnica chirurgica</i>	39
<i>La surrenectomia laparotomica lombotomica: i tempi fondamentali</i>	40
<i>La surrenectomia laparoscopica con approccio transperitoneale: i tempi fondamentali</i>	45
<b>PAZIENTI E METODI</b>	<b>49</b>
<b>RISULTATI</b>	<b>54</b>
<i>Interventi chirurgici effettuati</i>	54
<i>Tecniche di localizzazione preoperatoria</i>	55
<i>Caratteristiche basali dei 58 pazienti con malattia monolaterale sottoposti a surrenectomia</i>	63
<i>Follow-up dei 58 pazienti con malattia monolaterale sottoposti a surrenectomia</i>	64
<i>Pazienti con persistenza/recidiva di iperaldosteronismo primario dopo surrenectomia</i>	71
<i>Complicanze chirurgiche</i>	73
<i>Revisione degli esami istologici</i>	74
<i>Confronto tra il trattamento medico e il trattamento chirurgico</i>	76
<b>DISCUSSIONE</b>	<b>88</b>
<b>ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI</b>	<b>94</b>
<b>RINGRAZIAMENTI</b>	<b>95</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>96</b>

## **RIASSUNTO**

**OGGETTO:** Il morbo di Conn è una patologia eterogenea che pone problemi reali nella selezione dei pazienti che presentano indicazione chirurgica. Inoltre, sebbene sia l'opzione terapeutica chirurgica sia quella farmacologica curino o migliorino l'ipertensione arteriosa, esistono pochi dati in letteratura sugli effetti cardiovascolari a lungo termine.

**METODI:** È stato effettuato uno studio osservazionale su tutti i pazienti sottoposti a surrenectomia dal 1992 al 2009, presso il Dipartimento di Chirurgia dell'Università di Pisa, con diagnosi di ammissione di morbo di Conn, per la valutazione dei dati clinici, biochimici e cardiovascolari (ecocardiografia, ecodoppler carotideo) al fine di valutare l'impatto dell'opzione chirurgica sul profilo pressorio, sul rischio cardiovascolare e di fornire un'interpretazione adeguata di tutte le tecniche di studio preoperatorie.

Inoltre, sono stati confrontati i dati dei pazienti sottoposti a surrenectomia con quelli di 41 pazienti afferenti dal Centro Ipertensione dell'Università di Pisa trattati farmacologicamente, al fine di confrontare l'outcome nei due tipi di trattamento.

**RISULTATI:** La corretta selezione dei pazienti con malattia monolaterale è estremamente importante in quanto la surrenectomia offre migliori risultati rispetto alla terapia medica in termini di controllo del profilo pressorio e dei danni d'organo, anche in considerazione delle minime complicanze di cui è gravato l'approccio laparoscopico. Inoltre, al fine di diagnosticare correttamente il sottotipo di iperaldosteronismo primario, è necessario affiancare sempre alle tecniche di imaging il cateterismo delle vene surrenali.

## **CENNI STORICI**

Nel 1955, Jerome Conn descrisse per primo la sindrome causata da ipersecrezione di aldosterone, riportando il caso di una paziente di 35 anni con ipertensione arteriosa in assenza di edemi e che presentava parestesie, paralisi muscolare periodica, tetania intermittente, poliuria e polidipsia. Le indagini di laboratorio avevano rilevato alcalosi metabolica ipokaliemica, una nefropatia ipokaliemica e la presenza di aldosterone nelle urine. Conn propose di trattare la paziente con una surrenectomia bilaterale seguita da terapia steroidea sostitutiva ma, al momento dell'intervento, fu riscontrato un tumore corticale di 4 cm nel surrene destro che fu escisso, biopsiando e lasciando in sede il surrene controlaterale. La biopsia del surrene residuo risultò normale e tutti i sintomi, così come le alterazioni biochimiche, scomparvero entro 10 giorni dall'intervento. Da allora l'iperaldosteronismo primario è noto come Sindrome di Conn (Conn 1955a, Conn 1955b)

## **EPIDEMIOLOGIA**

In Italia, l'ipertensione arteriosa interessa il 22% della popolazione generale ma la prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età, fino a raggiungere una frequenza superiore al 50% nelle età più avanzate. Nella maggior parte dei casi si tratta di ipertensione essenziale, mentre alcuni casi sono identificabili come ipertensione secondaria e, pertanto, sono suscettibili di una terapia mirata. In particolare, in passato si riteneva che il 95 % dei casi fossero dovuti ad ipertensione essenziale, mentre il restante 5 % ad ipertensione secondaria e che la prevalenza dell'iperaldosteronismo primario dovesse essere circa l'1% (Conn JW 1965a, Tucker RM 1977, Blumenfeld JD 1994). Negli studi di prevalenza più vecchi, però,



lo screening per l'iperaldosteronismo primario veniva effettuato nei pazienti che presentavano ipertensione con ipokaliemia persistente. È invece emerso da ultime casistiche che l'iperaldosteronismo si associa più frequentemente a normokaliemia e che pertanto non si può iniziare lo screening valutando il livello di potassio plasmatico. Negli ultimi anni, infatti, sono stati pubblicati una serie di studi secondo i quali la prevalenza dell'iperaldosteronismo è maggiore e che dimostrano come, invece, sia la causa più comune di ipertensione endocrina. Resta comunque difficile uno studio su tutta la popolazione ipertesa che giunge all'osservazione dei medici di medicina generale, ed è stato finora possibile eseguire studi soltanto nei centri di riferimento.

Utilizzando routinariamente come test di screening nei pazienti ipertesi il rapporto tra la concentrazione plasmatica di aldosterone (PA) e l'attività reninica plasmatica (PRA), Gordon *et al* (Gordon 1995) hanno dimostrato che l'iperaldosteronismo primario è responsabile del 12 % dei casi di ipertensione. Analoghi risultati sono stati ottenuti dallo studio PAPY (primary aldosteronism prevalence in hypertensives), condotto su 1180 pazienti ipertesi indirizzati dai propri medici di famiglia in quattordici diversi centri di riferimento italiani (Rossi GP 2006), in cui l'iperaldosteronismo primario risultava essere la causa di ipertensione nell'11,2% dei pazienti e in cui le forme chirurgicamente trattabili (dimostre mediante evidenza di lateralizzazione della secrezione autonoma di aldosterone) erano presenti nel 4,8 % dei pazienti ipertesi; va considerato che, in quest'ultimo studio, la scelta di utilizzare un elevato rapporto ALD/PRA come cut-off può averne ridotto la sensibilità e si può pertanto ipotizzare che la prevalenza iperaldosteronismo primario, soprattutto delle forme di iperplasia, sia leggermente superiore. Mosso & colleghi (Mosso 2003) hanno evidenziato che la prevalenza dell'iperaldosteronismo primario varia in rapporto al grado di ipertensione (tab.1):

STADIO I (140-159/90-99 MMHG)	1,99 %
STADIO II (160-179/100-109 mmHg)	8,02 %
STADIO III ( $\geq 180$ mmHg/ $\geq 110$ mmHg)	13,2 %
IPERTENSIONE RESISTENTE ALLA FARMACOTERAPIA	17 – 20 %

Tab. 1 Prevalenza dell'iperaldosteronismo primario in rapporto al grado di ipertensione (Mosso 2003)

In generale, comunque, possiamo affermare che il 3,5 – 5 % dei pazienti ipertesi sia affetto da una forma chirurgicamente trattabile di iperaldosteronismo primario (Rossi GP 2006, Mulatero 2004, Giacchetti 2008), dimostrando quindi la necessità di eseguire lo screening in ciascun paziente con nuova diagnosi di ipertensione (Rossi GP 2006).

## CENNI DI FIOLOGIA

Nella corteccia surrenale vengono prodotti tre tipi di ormoni corticosteroidi: i mineralcorticoidi, i glicocorticoidi e, infine, piccole quantità di ormoni androgeni surrenalici. Gli ormoni corticosurrenalici che presentano attività mineralcorticoide sono diversi, alcuni dei quali posseggono anche attività glicocorticoide: l'aldosterone, il desossicorticosterone, il corticosterone ed il cortisolo. L'aldosterone è però quello più importante, esplica il 90 % dell'azione mineralcorticoide del surrene e viene prodotto soltanto nella zona glomerulare della corticale, sottile strato posto subito al di sotto della

capsula che forma circa il 15 % della corteccia surrenale.

I mineralcorticoidi presentano una struttura a 21 atomi di carbonio, composta da tre anelli di esano, un anello singolo di pentano e una catena a due atomi di carbonio in posizione 17. Vengono prodotti a partire dal colesterolo, il quale viene scisso dalla desmolasi del colesterolo, all'interno dei mitocondri, a formare 5-delta-pregnenolone, precursore comune di mineralcorticoidi, glucocorticoidi e steroidi surrenalici. Infatti, questa prima tappa è comune in tutte e tre le zone della corteccia surrenale ma è stimolata da meccanismi indipendenti (vedi avanti): in particolare la zona glomerulosa è stimolata dalla angiotensina II mentre la zona fascicolata e quella reticolata costituiscono un'unica unità funzionale regolata dall'ACTH in grado di produrre sia cortisolo sia androgeni. Il pregnenolone entra quindi nel reticolo endoplasmatico liscio dove viene indirizzato verso le diverse vie di biosintesi. La sintesi ormonale surrenalica, infatti, è diversa a seconda della zona interessata in virtù della differente espressione genica: la zona glomerulare esprime l'aldosterone-sintasi (CYP11B2), mentre la 21- e 17- idrossilasi sono espresse solo nelle zone fascicolata e reticolare, dove avviene pertanto la sintesi di cortisolo ed androgeni (fig.1) (Townsend 2001).

L'attività mineralcorticoide dell'aldosterone è legata soprattutto all'atomo di ossigeno combinato al carbonio 18 del nucleo steroideo.

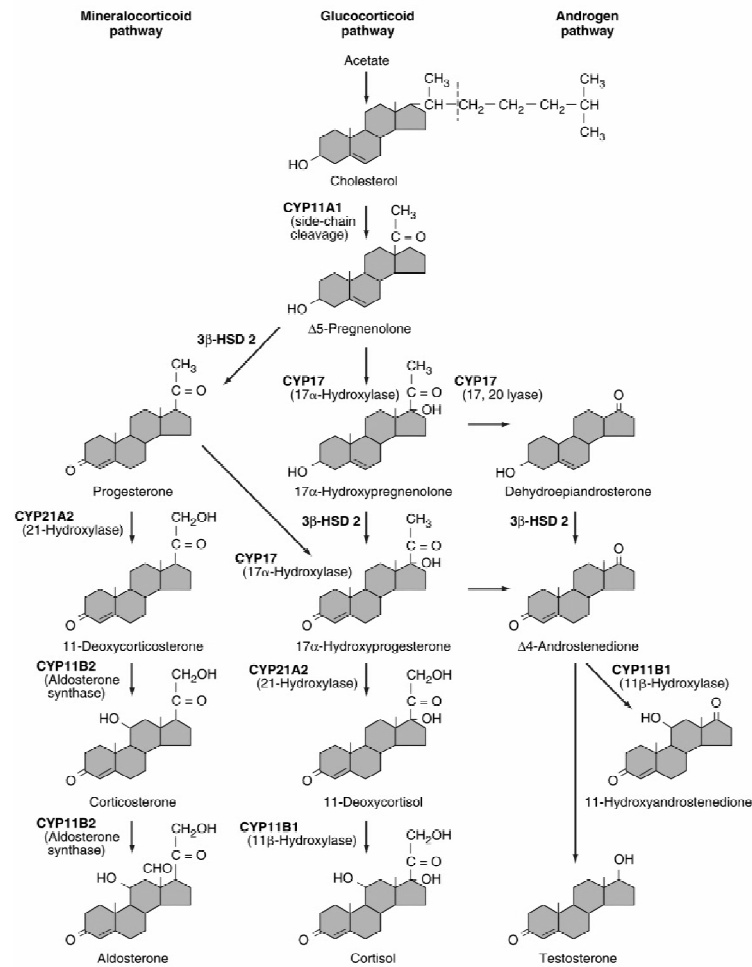


Fig. 1 Vie biosintetiche degli steroidi surrenalici. Modificata da Harrison's Principles of Internal Medicine, pag 2128, 16th Edition, McGraw-Hill

### Trasporto e metabolismo

L'aldosterone viene secreto in quantità giornaliere medie di 50 – 250  $\mu$ g e circola nel torrente ematico legato per il 20 % alla transcortina, per il 40 % all'albumina e per la restante quota in forma libera.

Presenta una emivita plasmatica di circa 15 minuti; più del 75 % dell'aldosterone circolante viene inattivato, durante il suo primo passaggio, attraverso il fegato, dove subisce una reazione di riduzione e coniugazione con acido glicuronico, e quindi escreto attraverso i reni. Solamente piccole tracce di ormone libero sono presenti nelle urine.

### *Azioni dell'aldosterone*

Il ruolo fisiologico dell'aldosterone è quello di mantenere nei limiti di normalità il volume e la composizione idroelettrolitica dei fluidi extracorporei.

Esplica la sua azione a livello periferico, legandosi al recettore nucleare per i mineralcorticoidi. Oltre all'aldosterone, altri steroidi surrenali, in particolar modo il cortisolo, il desossi-corticosterone e il corticosterone, possono legarsi al recettore dei mineralcorticoidi, esercitando pertanto un'azione mineraloattiva. Tuttavia, l'azione mineraloattiva di questi steroidi è di scarsa rilevanza rispetto a quella dell'aldosterone, in quanto la frazione libera di desossicorticosterone capace di legarsi al recettore è quantitativamente modesta rispetto a quella dell'aldosterone, mentre il cortisolo viene inattivato dall'enzima 11-  $\beta$ -idrossisteroide-deidrogenasi. Questo enzima è particolarmente espresso nei tessuti sensibili all'aldosterone e converte il cortisolo in cortisone, ormone dotato di scarsa affinità per il recettore dei mineralcorticoidi.

I mineralcorticoidi modificano la funzione di due tipi di cellule: quelle epiteliali e quelle non epiteliali.

L'effetto mineraloattivo, esplicato sulle cellule epiteliali, consiste essenzialmente nel promuovere il riassorbimento di ioni sodio che vengono scambiati con ioni potassio ed idrogeno. Benché i recettori mineralcorticoidi siano presenti a livello di vari tessuti, come ad esempio nelle ghiandole salivari, nelle ghiandole sudoripare, nella mucosa gastrointestinale, da un punto di vista quantitativo riveste importanza preminente l'effetto esplicato sul nefrone distale: grazie al gradiente elettrochimico, il sodio presente nel lume tubulare entra passivamente nelle cellule attraverso i canali passivi presenti sul versante luminale e viene, successivamente, estruso dalle cellule attraverso la pompa Na/k ATP

dipendente presente sulla membrana basolaterale. Sempre grazie alla creazione ATP dipendente del gradiente elettrochimico, viene perso potassio attraverso i canali selettivi presenti sulla superficie luminale. L'acqua, infine, segue passivamente il sodio, espandendo il volume intra- ed extravascolare. L'aldosterone determina l'espressione dei geni coinvolti in questo processo, incrementando il numero e l'attività delle pompe Na/K ATPasiche, dei canali passivi al sodio e di quelli per il potassio. In aggiunta allo scambio sodio-potassio a livello dei tubuli renali, l'aldosterone promuove la secrezione degli ioni idrogeno in scambio con gli ioni sodio nelle cellule intercalate, determinando una diminuzione della concentrazione di idrogenioni nel liquido extracellulare e una alcalosi generalmente modesta.

Sulle ghiandole sudoripare e su quelle salivari l'aldosterone ha effetti analoghi a quelli espletati sui tubuli renali, facendo aumentare il riassorbimento di cloruro di sodio e la secrezione di potassio dal secreto primario. Tale effetto è molto importante per la conservazione del patrimonio salino quando vengono perse grandi quantità di sudore o di saliva poiché la secrezione primaria di tali ghiandole presenta un alto contenuto di cloruro di sodio.

A livello intestinale, l'aldosterone impedisce una eccessiva perdita di sodio con le feci esaltando fortemente il riassorbimento degli ioni sodio e di acqua soprattutto a livello del colon.

Il recettore per l'aldosterone è altresì espresso in numerosi tessuti non epiteliali, per esempio nel sistema nervoso centrale, nei miociti, nelle cellule endoteliali e nelle cellule muscolari lisce dei vasi. In queste cellule il ruolo dell'aldosterone è differente e non del tutto chiarito. Inoltre, l'aldosterone induce l'espressione di numerosi geni che controllano la produzione di collagene e di fattori di crescita come il Transforming Growth Factor

$\beta$ (TGF- $\beta$ ) ed il Plasminogen Activator Inhibitor type 1 (PAI-1). (Kasper 2005, Guyton 2000, Lemarié 2008).

### *Regolazione della secrezione di aldosterone*

Il principale fattore di regolazione della produzione di aldosterone è l'asse renina-angiotensina (fig.2). Altri fattori di regolazione dell'aldosterone, indipendenti dall'asse renina angiotensina, sono rappresentati da: i livelli plasmatici di potassio, l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), alcuni neurotrasmettitori e alcuni peptidi (tab.2).

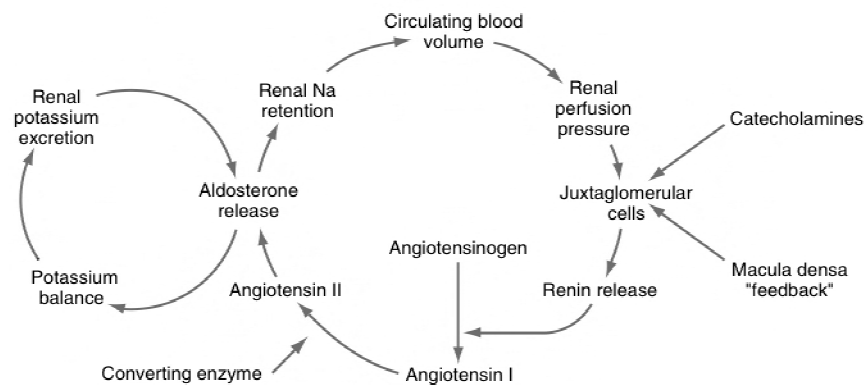


Fig. 2 Interazioni dei circuiti a feedback di controllo del volume plasmatico e del potassio sulla secrezione di aldosterone. Modificato da Harrison's Principles of Internal Medicine, pag 2130, 16th Edition, McGraw-Hill

L'angiotensina II interagisce con un recettore di membrana presente nelle cellule della zona glomerulosa, stimolando così l'attivazione di proteine Gq, attivando la fosfolipasi C e inducendo il rilascio di inositolo-trifosfato (IP3). L'IP3 mobilita, quindi, il calcio intracellulare iniziando la fosforilazione di proteine coinvolte nella steroidogenesi. Attraverso la regolazione della secrezione di aldosterone, il sistema renina-angiotensina rappresenta il principale sistema di controllo del volume dei fluidi extracellulari. I fattori

che regolano l'attivazione del sistema renina-angiotensina sono diversi: la deplezione del volume extracellulare (disidratazione, emorragie, perdita di sodio, ipoalbuminemia), la diminuzione della pressione arteriosa nelle arterie renali (scompenso cardiaco, cirrosi ascitogena), l'attivazione del sistema adrenergico ( $\beta$ -recettori) ed il passaggio dal clino all'ortostatismo.

L'ACTH svolge un ruolo secondario nella regolazione dell'aldosterone, è in grado di stimolarne la secrezione in modo acuto ma questo effetto non è sostenuto nel tempo. Inoltre, soggetti sottoposti a trattamento con alte dosi di glucocorticoidi, con presumibile completa soppressione della secrezione di ACTH, presentano una normale risposta dell'aldosterone alla restrizione di sodio (Rugarli 2005, Kasper 2005).

FATTORI	EFFETTO
<b>Sistema renina–angiotensina</b>	<b>Stimolazione</b>
<b>Ione potassio</b>	<b>Stimolazione</b>
Ione sodio	Inibizione
Dopamina	Inibizione
Serotonina	Stimolazione
ACTH	Stimolazione
$\beta$ - endorfina	Stimolazione
Gamma - MSH	Permissivo
Peptide natriuretico atriale	Inibizione
Fattori simil-oubainici	Inibizione
endotelina	Stimolazione

Tab. 2 Fattori di regolazione della secrezione di aldosterone. In neretto sono indicati i fattori più importanti.



## **FISIOPATOLOGIA**

Nell'iperaldosteronismo primario, l'ipersecrezione di aldosterone incrementa il riassorbimento tubulare del sodio e la secrezione di potassio e di idrogenioni. L'ipertensione diastolica, presente nella maggior parte dei pazienti, è probabilmente dovuta all'incremento del riassorbimento di sodio ed alla conseguente espansione del volume extracellulare.

La progressiva deplezione del potassio e la conseguente ipokaliemia non si realizza generalmente nell'iperaldosteronismo primario lieve, soprattutto se secondario ad iperplasia bilaterale (Mosso 2003, Hamlet 1985, Kasper 2005). In particolare, come dimostrato dallo studio PAPY (Rossi GP 2006), l'ipokaliemia è presente nel 50 % dei pazienti con adenoma secernete aldosterone e soltanto nel 17% dei pazienti con iperaldosteronismo primario idiopatico, mentre è presente nel 7,1% dei pazienti ipertesi non affetti da iperaldosteronismo primario (Rossi GP 2006). Quando presente, l'ipokaliemia, in relazione alla deplezione del potassio sulla membrana cellulare muscolare, si può rendere responsabile della comparsa di facile affaticabilità. La poliuria è dovuta alla riduzione della capacità di concentrazione urinaria secondaria alla ipokaliemia cronica ed è, in genere, accompagnata da polidipsia (Kasper 2005).

Nell'iperaldosteronismo primario, comunque, la ritenzione di sodio raggiunge un limite oltre il quale si ha una "sfuggita" all'azione sodio-ritentrica dei mineralocorticoidi. Generalmente, pertanto, non si evidenzia un aumento della sodiemia e non si ha la comparsa di edemi. Questa "sfuggita" non si verifica comunque costantemente; per esempio nell'aldosteronismo secondario, in corso di scompenso cardiaco o di cirrosi ascitogena, la ritenzione di sodio è progressiva. È importante ricordare che l'azione

dell'aldosterone varia di intensità in rapporto alla quantità di sodio disponibile. Un aumento dell'introduzione di sale si associa infatti alla presenza nel tubulo di una maggior quantità di sodio che può essere riassorbito, provocando un'aumentata perdita di potassio con le urine. Al contrario, un regime iposodico, con il meccanismo opposto, riduce la potassiuria indotta dall'aldosterone.

Oltre a determinare ipertensione, gli elevati livelli di aldosterone hanno effetti funzionali e strutturali negativi sui tessuti non epiteliali, determinando importanti sequele cardiovascolari, renali e metaboliche, indipendentemente dal grado di ipertensione.

Per quanto concerne gli effetti sulla funzione cardiaca, è stato dimostrato recentemente che l'iperaldosteronismo primario è associato ad un grado maggiore di ipertrofia ventricolare sinistra e di disfunzione diastolica (senza interessamento della funzione sistolica), indipendentemente dai livelli di pressione arteriosa (Stowasser 2005, Rossi GP 1997). Sono state descritte ulteriori prove a carico degli effetti dannosi diretti dell'aldosterone sui tessuti grazie a studi sperimentali eseguiti su cavie animali. Ad esempio, la somministrazione prolungata di aldosterone ai ratti incrementa la formazione di collagene in entrambi i ventricoli (Brilla 1990) ed induce un'infiammazione locale a livello delle arterie coronarie con lesioni ischemiche focali (Rocha 2002).

Inoltre, l'iperaldosteronismo determina un incremento marcato del tasso di incidenti cardiovascolari. In particolare un aumento del rischio relativo, rispetto ai soggetti affetti da ipertensione essenziale, di ictus (RR 4.2, confidence interval CI 2.0-8.6), di infarto miocardico (RR 6.5, CI 1.5-27.4) e di fibrillazione atriale (RR 12.1, CI 3.2-45.2) (Milliez 2005). Lo studio condotto da Rocha e Stier (Rocha 2001) ha evidenziato come la somministrazione di epleronone, un antagonista selettivo per il recettore dei mineralcorticoidi, ai ratti ipertesi affetti da ictus, riduca drasticamente il danno vascolare

renale e cerebrale ed induca un miglioramento significativo nella morbidità e mortalità.

Per quanto concerne gli effetti determinati sul rene, è stata dimostrata in studi preclinici l'insorgenza di estesi danni renali (Rocha 2002) e di iperfiltrazione glomerulare secondaria a vasodilatazione delle arteriole afferenti ed efferenti (Dworkin 1984). Tale vasodilatazione, nettamente in contrasto con la vasocostrizione arteriolare secondaria all'aumento della pressione di perfusione renale osservabile nell'ipertensione essenziale, è dovuta in gran parte all'effetto mineralcorticoide diretto (Uhrenholt 2003) ed in parte allo squilibrio idrosalino. Come evidenziato dagli studi condotti su modelli animali da Hollenberg e da Lam (Hollenberg 2004, Lam 2006), l'aldosterone ha effetti proinfiammatori e profibrotici sul parenchima renale ed il blocco recettoriale selettivo ottenuto mediante la somministrazione di epleronone previene lo sviluppo di danno glomerulare, vascolare e interstiziale determinato dall'alterazione dello stato salino. Comunque, studi trasversali sulla funzione renale condotti su pazienti affetti da iperaldosteronismo primario hanno mostrato un'ampia variabilità nella prevalenza di danno renale clinicamente rilevante (Nishimura 1999, Catena 2007) e studi di follow-up a lungo termine hanno evidenziato la parziale regressione della disfunzione renale, in termini di riduzione della iperfiltrazione e della escrezione urinaria di albumina, in pazienti trattati con terapia medica o chirurgica (Sechi 2006).

Non è, tuttavia, ancora del tutto chiaro se l'albuminuria rifletta maggiormente una risposta funzionale o strutturale allo squilibrio mineralcorticoide e salino. A questo proposito alcuni studi clinici dimostrano la variabilità della patogenesi della alterazione della funzione renale e che, probabilmente, un livello di renina plasmatica più elevato in pazienti con iperaldosteronismo primario sembra essere un marker di danno renale strutturale, predittivo di risposta parziale alla terapia, in termini di riduzione della albuminuria e della pressione

arteriosa. Nello studio di Ribstein (Ribstein 2005), condotto su pazienti con iperaldosteronismo primario sostenuto da adenoma e sottoposti ad adrenalectomia, si evidenzia una rapida normalizzazione della pressione arteriosa e del potassio a seguito dell'intervento chirurgico sostenendo come il ruolo maggiore nello sviluppo della disfunzione renale sia svolto dall'alterazione emodinamica. Mentre la disfunzione renale è strutturale nei pazienti che mostrano un elevato livello di renina plasmatica precedente al trattamento, i quali mostrano un parziale risposta al trattamento in termini di pressione ed albuminuria (Catena 2007).

Le implicazioni metaboliche dell'iperaldosteronismo primario sono ancora ampiamente dibattute ma già Conn (Conn 1965b) riportò nel 1964 un'aumentata incidenza di alterata tolleranza al glucosio (IGT). La patogenesi di tale fenomeno vede la partecipazione di più fattori: la riduzione del numero e dell'affinità dei recettori per l'insulina nel tessuto adiposo (Carranza 1991) e l'alterata secrezione di insulina dal pancreas (Shimamoto 1994, Giacchetti 2007) sembrano essere conseguenza diretta degli elevati livelli di aldosterone mentre anche lo stato di ipokaliemia, quando presente, può avere un ruolo. Al contrario, altri autori (Widimsky 2000), sebbene abbiano indicato una maggiore incidenza di IGT nei pazienti affetti da iperaldosteronismo primario, non hanno evidenziato alcuna differenza rispetto ai pazienti con ipertensione essenziale. Tuttavia, a differenza dei risultati ottenuti da Widimsky et al, dagli studi effettuati da Catena et al (Catena 2006) è emerso sì una maggiore insulino-resistenza rispetto ai soggetti sani di stessa età, sesso e BMI ma anche una minore gravità di questa rispetto ai soggetti con ipertensione essenziale.

## **SOTTOTIPI DI IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO**

Le due cause più frequenti di iperaldosteronismo primario, responsabili del 95% dei casi, sono l'iperplasia bilaterale e l'adenoma monolaterale produttore aldosterone (Tab.3). A differenza di quanto creduto in passato, nelle casistiche più recenti in cui si utilizza come test di screening routinario, indipendentemente cioè dal livello di potassiemia, il rapporto tra l'aldosterone plasmatico e l'attività reninica plasmatica (PA/PRA), l'iperplasia bilaterale è la prima causa e si rende responsabile del 65 % dei casi (Lim 2000, Young 2003a). Infatti, la maggior parte dei pazienti con iperplasia bilaterale si presentano con un'ipertensione più moderata e sono più frequentemente normokaliemici rispetto a quelli con adenoma secernente aldosterone (Blumenfeld 1994).

L'adenoma secernente aldosterone (fig.3) è responsabile del 30 % dei casi mentre nel 3% dei pazienti è possibile riscontrare un'iperplasia surrenale monolaterale. L'iperplasia della corticale può essere diffusa micronodulare o un'iperplasia macronodulare (fig.4) con noduli di diametro di 2 o 3mm o maggiore. Noduli iperplastici di dimensioni maggiori possono risultare indistinguibili dagli adenomi della corticale in alcuni di questi pazienti, rendendo difficile la differenziazione anatomo-patologica tra adenoma e iperplasia nodulare. L'adenoma bilaterale è estremamente raro. L'adenocarcinoma del surrene secernente aldosterone è da considerarsi raro (1%), mentre una forma particolarmente inusuale è la presenza di iperplasia bilaterale associata ad un adenoma secernente aldosterone monolaterale.

Esiste infine una piccola percentuale di pazienti, minore dell'1 %, affetti da due diversi tipi di iperaldosteronismo familiare (FH-1 e FH-2). L'iperaldosteronismo familiare di tipo 1 o iperaldosteronismo primario sensibile ai glucocorticoidi, è una forma monogenica

autosomica dominante che dipende da una particolare modificazione genetica per cui l'aldosterone viene prodotto nella zona fascicolata sotto regolazione dell'ACTH invece che dell'angiotensina. La base genetica dell'affezione consiste in un meccanismo di duplicazione e diseguale crossing-over dei due geni che codificano per gli enzimi aldosterone-sintetasi e P-450<sub>c11</sub> con conseguente formazione di un gene chimerico. La forma familiare di tipo 2, trasmessa con modalità autosomica dominante, è più frequente della precedente ed è un disordine eterogeneo che può presentarsi sia come APA che come BAH. La diagnosi di iperaldosteronismo familiare di tipo 2 necessita la dimostrazione di tale condizione in due o più membri della stessa famiglia e l'esclusione della forma di tipo 1.

SOTTOTIPI	FREQUENZA RELATIVA (%)
Iperplasia bilaterale (iperaldosteronismo idiopatico)	65
Adenoma secernente aldosterone	30
Iperplasia primitiva monolaterale Iperplasia multinodulare monolaterale	3
Adenocarcinoma surrenale secernente aldosterone	1
Iperaldosteronismo familiare tipo 1 e 2	<1
Tumore ovarico secernente aldosterone	<1
Iperplasia bilaterale con adenoma secernente monolaterale	

Tab. 3 Etiologia dell'iperaldosteronismo primario. Adattato da Young WF Jr (Young 2003b)

Si deve considerare, infine, che nelle più recenti casistiche dei centri in cui si utilizza anche il cateterismo delle vene surrenali per dimostrare una secrezione autonoma lateralizzata di aldosterone, le forme monolaterali sembrano essere più frequenti rispetto a quelle bilaterali

(Rossi GP 2006). Questi dati discordanti sarebbero dovuti alla scarsa sensibilità delle tecniche di imaging per gli adenomi secernenti di più piccole dimensioni.

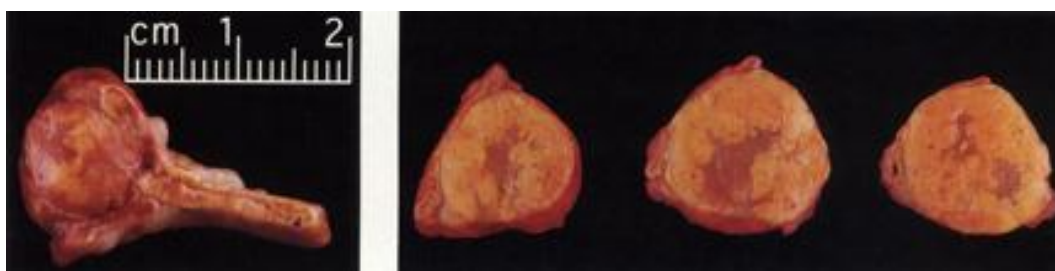


Fig. 3 Adenoma della corticale. La neoformazione si presenta rotondeggiante, con superficie esterna liscia. Al taglio la superficie è di colore giallo-arancio. Sono assenti fenomeni regressivi.



Fig. 4 Iperplasia macronodulare della corticale del surrene. Sezioni di surrene con macronoduli.

### ***Richiami di anatomia patologica***

L'adenoma secernente aldosterone (Fig.6) è generalmente piccolo, con dimensioni medie di 1,7 cm; la maggior parte sono unilaterali e unici, sporadicamente sono stati descritti adenomi bilaterali o multipli nello stesso surrene. La formazione si presenta rotondeggiante, con superficie esterna liscia, di colore giallo-arancio, talvolta con aree emorragiche o cistiche se di dimensioni maggiori. Il parenchima surrenale collaterale all'adenoma si presenta di struttura normale, senza atrofia. Alla microscopia ottica, l'adenoma può presentarsi parzialmente o completamente incapsulato, oppure avere una sottile rima fibrosa di compressione ai bordi. Le cellule costituenti l'adenoma possono organizzarsi con un aspetto alveolare, a piccoli cordoni cellulari o un misto di questi aspetti architetturali. Gli adenomi sono costituiti da quattro tipi diversi di cellule: cellule simili a quelle della zona glomerulosa ma con un rapporto nucleo/citoplasma più alto e solo una piccola parte di citoplasma; cellule compatte indistinguibili da quelle della zona reticolare (benché più grandi); cellule pallide; infine, cellule ibride con caratteristiche sia della zona glomerulosa che della fascicolata. Occasionalmente ci possono essere dei micronoduli o macronoduli non funzionanti nel surrene affetto come pure nella ghiandola controlaterale.

L'iperplasia (Fig.7) è, sostanzialmente, un aumento del numero delle cellule corticali; macroscopicamente, le ghiandole surrenali iperplastiche possono apparire normali o lievemente ingrandite con micro e macronoduli visibili. L'iperplasia corticale può essere di diverso tipo: iperplasia diffusa in cui c'è un aumento del numero di cellule senza noduli apprezzabili, iperplasia diffusa e micronodulare (Fig.8) che presenta al microscopio anche delle nodularità, iperplasia micro- e macronodulare in cui il parenchima surrenale è sostituito da noduli di varia forma e dimensione, infine macronodulare. Nella iperplasia



macronodulare i noduli possono essere di grandi dimensioni e dare in ingrandimento anche marcato della ghiandola. Secondo alcuni autori è possibile una progressione da iperplasia diffusa a macronodulare (passando attraverso lo stadio di iperplasia diffusa e micronodulare).

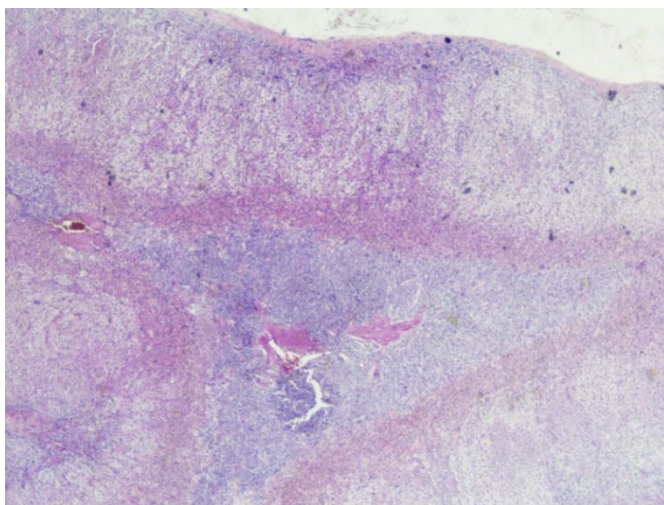


Fig. 5 Surrène normale, ingrandimento 2X

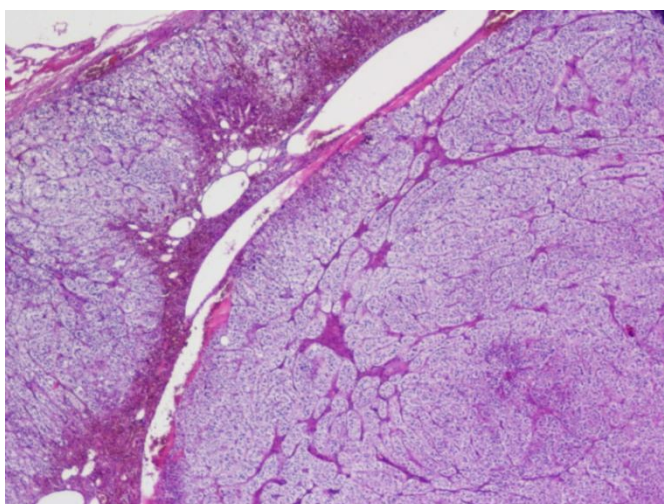


Fig. 6 Adenoma della corticale del surrene, ingrandimento 2X

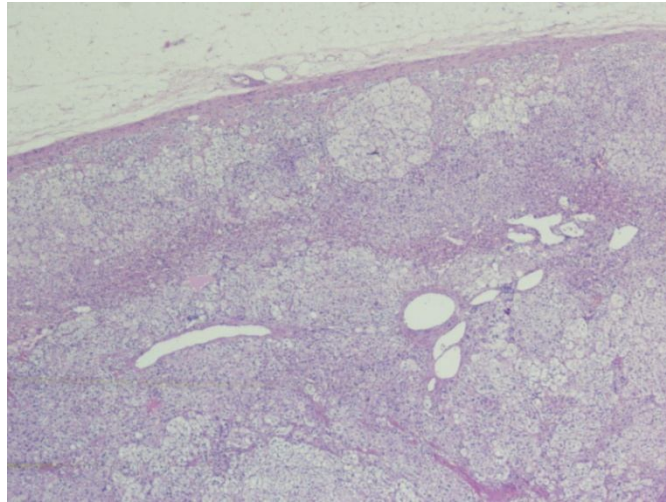


Fig. 7 Iperplasia della corticale del surrene, ingrandimento 2X

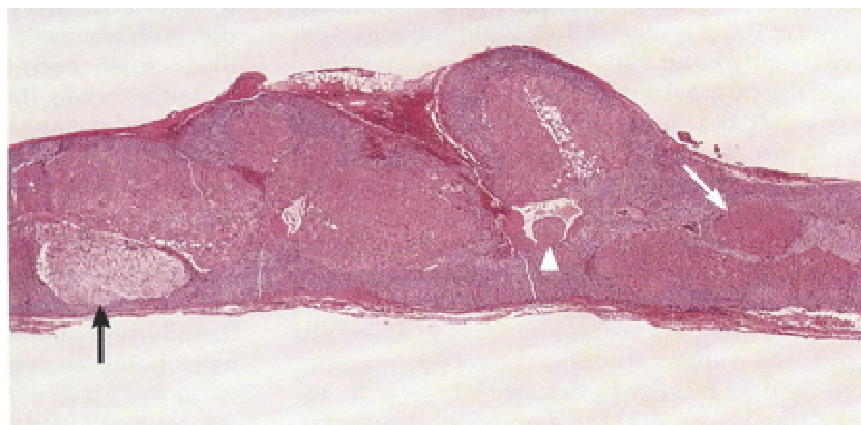


Fig. 8 Iperplasia diffusa e micronodulare. L'esame istologico a piccolo ingrandimento evidenzia un ispessimento della zona glomerulare associato a comparsa di piccole nodularità evidenziate dalle frecce.

## APPROCCIO DIAGNOSTICO

### *Quando eseguire lo screening*

È necessario valutare l'eventuale presenza di iperaldosteronismo primario nei casi di:

- (I) Ipertensione severa (stadio II e III del Joint National Commitee);
- (II) Ipertensione associata ad ipokaliemia spontanea o provocata dalla somministrazione di basse dosi di diuretici;
- (III) Ipertensione in pazienti di giovane età;
- (IV) Ipertensione in paziente con familiarità per iperaldosteronismo primario;
- (V) Incidentaloma surrenalico;
- (VI) Ipertensione con evidenza di danno d'organo ( ipertrofia ventricolare sinistra, blocco atrioventricolare, disfunzione diastolica, microalbuminuria o proteinuria, aterosclerosi carotidea) soprattutto se sproporzionato al grado di ipertensione (Rossi GP 2006, Mattson 2006)

Tuttavia, alcuni autori hanno sottolineato la necessità di escludere l'iperaldosteronismo primario in tutti i pazienti ipertesi poiché si presenta con un elevato tasso di prevalenza e poichè le complicanze cardiovascolari, dato il trattamento specifico, possono essere prevenute con una diagnosi tempestiva (Kaplan 2007, Calhoun 2007)

### *Esami di laboratorio*

Il primo passo per porre diagnosi di iperaldosteronismo primario si basa sulla valutazione della concentrazione plasmatica di aldosterone (ALD) , dell'attività reninica plasmatica

(PRA) e del rapporto ALD/PRA. I pazienti con ALD plasmatico superiore a 15 ng/dl ed un rapporto ALD/PRA al di sopra del range di normalità devono quindi essere sottoposti a test di conferma quali il test al Captopril ed il test al carico salino. Si deve considerare che il cut off del rapporto ALD/PRA per identificare i pazienti con iperaldosteronismo primario è laboratorio dipendente (dipende dai vari tipi di saggi per la misurazione di PRA e aldosterone), necessita di un adeguato periodo di wash out dai farmaci antipertensivi (Mattson 2006) e varia anche in base alla postura, all'entità di introito salino dietetico e al momento della giornata in cui viene misurato (Tiu 2005). Pertanto, questo test dovrebbe essere standardizzato tra i vari laboratori per poter essere confrontato. Pur non esistendo un consenso generale sul valore di cut-off da utilizzare, in uno studio recente, Bernini et al (Bernini 2008) hanno dimostrato come, se il prelievo ematico è eseguito a digiuno al mattino e dopo due ore di stazione eretta, il miglior valore di cut off del rapporto ALD/PRA nei pazienti affluenti al centro di riferimento pisano sia 69, che corrisponde al miglior compromesso tra sensibilità (96%) e specificità (85%) nell'intero gruppo di pazienti con iperaldosteronismo primario. In particolare, nei pazienti con adenoma secernete aldosterone il cut off di 69 ha una sensibilità del 100 % ed una specificità dell'85%. È importante considerare che il livello di aldosterone dipende in modo diretto dalla concentrazione plasmatica di potassio e che, quindi, il rapporto ALD/PRA deve essere valutato solo dopo la correzione dell'ipokaliemia. Inoltre, in considerazione della scarsa precisione di misurazione della PRA dei saggi utilizzati ai valori molto bassi, è utile fissare arbitrariamente il valore minimo di PRA a 0,2 ng/ml/h per evitare di sovrastimare il rapporto ALD/PRA (Rossi GP 2006). Poiché, comunque, si tratta di un eccesso autonomo di aldosterone è importante considerare soltanto quei pazienti che hanno livelli elevati di aldosterone plasmatico, superiori a 15 ng/ml.

Prima di procedere alla valutazione del rapporto ALD/PRA è necessario eseguire un adeguato periodo di wash out dai farmaci antipertensivi che possono modificare i valori di aldosterone e di PRA: beta-bloccanti, diuretici, ace-inibitori, sartanici e antagonisti dei recettori per i mineralcorticoidi. I beta-bloccanti, riducendo la PRA e lasciando relativamente inalterata la concentrazione plasmatica di aldosterone, inducono un incremento del valore di ALD/PRA e richiedono una sospensione di almeno due settimane. Al contrario, i diuretici, gli ACE-inibitori e i sartanici, poiché incrementano la PRA, inducono una riduzione del rapporto ALD/PRA aumentando il rischio di falsi negativi e devono essere sospesi anch'essi nelle due settimane precedenti. Infine, dato che anche gli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi aumentano la PRA e il rischio di falsi negativi, richiedono un wash out di almeno 6 settimane.

Gli agenti antipertensivi che hanno scarsi o nulli effetti sul rapporto ALD/PRA e che pertanto possono essere esclusi dal wash out in caso di necessità sono: gli antagonisti dei recettori alfa adrenergici e i calcioantagonisti a lunga durata d'azione (quelli a breve durata d'azione sembrano invece incrementare il numero di falsi negativi) (Rossi GP 2006, Rossi GP 2004).

### ***Test di conferma***

Il rapporto ALD/PRA è comunque soltanto un test di screening volto ad avere una elevata sensibilità e deve essere sempre seguito da un test di conferma che escluda la quota di falsi positivi. Infatti, il 30-50% dei pazienti con rapporto ALD/PRA elevato suggestivo di iperaldosteronismo primario presentano in realtà una adeguata risposta inibitoria ai test di soppressione (Giacchetti 2008, Lim 2000, Mosso 2003).

I test di conferma disponibili sono: il carico salino orale, il carico salino in infusione, il test al captopril ed il test al fludrocortisone acetato con carico salino. Poiché tali test devono confermare la secrezione autonoma di aldosterone in eccesso devono sempre essere eseguiti dopo adeguata correzione dell'ipokaliemia (Rossi 2008a, Gordon 1993, Rossi 1998, Agharazii 2001). I test più utilizzati sono il test al captopril (ALD plasmatico prima e dopo 2 ore dalla somministrazione di captopril 50 mg per os) e il test al carico salino in infusione (ALD plasmatico prima e dopo 4 ore dall'infusione di soluzione salina allo 0,9% NaCl di 2000 ml). Entrambi i test hanno una specificità elevata e sovrapponibile quando vengono effettuati su pazienti con un introito salino maggiore di 133 mEq/giorno (6,3 g NaCl al giorno) mentre, per introiti inferiori, l'infusione salina è più accurata rispetto al test al captopril (Rossi 2007a ). Al cut off ottimale, comunque, entrambi i test sono più specifici che sensibili. Pertanto, sia il test al captopril che quello al carico salino hanno un valore predittivo negativo maggiore di quello positivo e sono, quindi, più utili ad escludere l'iperaldosteronismo più che a confermare la sua presenza (Rossi 2007a, Rossi 2007b). Vengono generalmente considerati positivi per la diagnosi di iperaldosteronismo primario quando i valori di ALD plasmatico si mantengono superiori a 15 ng/dl nel test al captopril e a 7 ng/dl nel test al carico salino (Agharazii 2001, 48 Rossi 2007a, Rossi 2007b, Schirpenbach 2006, Castro 2002). È importante considerare che il test al carico salino, basandosi sull'espansione del volume plasmatico, è controindicato nei pazienti con compromissione della funzione ventricolare sinistra o ipertensione di grado severo.

### ***Imaging diagnostico***

L'ecografia è la tecnica diagnostica non invasiva, più rapida ed economica ma è anche la

meno accurata per lo studio delle logge surrenaliche; ciò dipende dalle piccole dimensioni dei surreni, dalla localizzazione profonda, dal meteorismo colico e dall'alta ecogenicità del tessuto connettivo-adiposo circostante. L'ecografia, inoltre, è una tecnica operatore e macchina dipendente, ma può comunque individuare masse surrenaliche di dimensioni maggiori a 0,5 cm. La visualizzazione dei processi espansivi a carico del surrene destro è generalmente più facile perché il fegato costituisce una buona finestra acustica a differenza di quelli a carico della ghiandola sinistra che può essere mascherata dall'aria presente nello stomaco o nel colon. (Iacconi C 2002 )

La tecnica di imaging migliore per l'identificazione di noduli surrenalici è la tomografia computerizzata ad alta risoluzione con scansioni di 2-3 mm dell'addome superiore. La risonanza magnetica è di poco più sensibile e dovrebbe essere riservata ai pazienti che presentano controindicazioni all'utilizzo di mezzo di contrasto radiografico o che richiedono un approfondimento diagnostico ( Gordon 1995, Mulatero 2004, Rossi 1993).

Alla tomografia computerizzata, i surreni presentano un aspetto normale variabile in relazione ai piani di sezione delle immagini. Cranio-caudalmente l'estensione del surrene è variabile tra 20 e 40 mm con uno spessore dei rami ghiandolari destro e sinistro di 5-8 mm simile per entrambi i surreni. Uno spessore dei rami maggiore di 10 mm è suggestivo di processo patologico. Comunque, le piccole dimensioni delle lesioni presenti nell'iperaldosteronismo, richiedono lo studio con scansioni sottili, sia prima che dopo la somministrazione del mezzo di contrasto. La somministrazione del mdc aiuta, infatti, a distinguere le ghiandole dai vasi adiacenti (importante a questo proposito la distinzione dai vasi splenici del surrene sinistro che possono simulare un ingrandimento patologico) e a studiare la vascolarizzazione delle masse surrenali. Con tecnica adeguata la sensibilità della

TC nell'identificare gli adenomi del surrene è del 70-90% (Lockart 2002). La maggior parte degli adenomi, prima della somministrazione del mezzo di contrasto hanno un aspetto omogeneo, ben definito e a bassa densità ( $< 10$  H.U.) e, dopo somministrazione, non presentano significativo enhancement (Fig.9).

Comunque, la diagnosi differenziale tra le forme che richiedono un trattamento di tipo medico (affezioni bilaterali del surrene) e quelle chirurgiche (monolaterali) può risultare difficoltosa poiché, oltre alle più frequenti forme di adenoma surrenalico monolaterale, si possono presentare casi di iperplasia primitiva monolaterale (Fig.11), iperplasia multinodulare monolaterale ed anche adenomi secernenti aldosterone nel contesto di iperplasia bilaterale. Inoltre, l'identificazione mediante tecniche di imaging di un nodulo surrenalico in un paziente con iperaldosteronismo primario non può comunque fornire informazioni adeguate sulla funzionalità e distinguere un adenoma secernente aldosterone da un incidentaloma (Goh 2007, Omura 2002, Fallo 1997, Magill 2001). È necessario, pertanto, la dimostrazione della secrezione autonoma unilaterale dell'eccesso di aldosterone mediante cateterismo delle vene surrenali o scintigrafia surrenalica con  $^{131}\text{I}$ -metil-19-norcolesterolo (Rossi 2008a, Young 2004). Nel recente studio di Young et al (Young 2004), condotto su 203 pazienti affetti da iperaldosteronismo primario sottoposti sia a tomografia computerizzata che a cateterismo delle vene surrenali, è stato dimostrato come la CT abbia diagnosticato correttamente un eccesso monolaterale o bilaterale di aldosterone soltanto nel 53 % dei pazienti. Erroneamente, infatti, alla tomografia computerizzata, il 24,2 % dei pazienti era indicato come affetto da APA quando in realtà presentavano una secrezione autonoma bilaterale di aldosterone, il 21,2% era indicato come affetto da iperplasia bilaterale quando invece presentavano una secrezione autonoma monolaterale e, infine, il 5% dei pazienti presentavano una indicazione di APA nel lato controlaterale a quello sede



realmente della secrezione autonoma. Alla luce di questo studio, come anche di quanto sostenuto da altri autori (Magill 2001), la tomografia computerizzata risulta confondente in circa il 50% dei pazienti, non indicando nel 25% dei pazienti un intervento chirurgico che potrebbe risultare risolutivo e suggerendo nel restante 25% dei pazienti un intervento chirurgico inutile o inappropriato.

Comunque, nei casi in cui la clinica è altamente suggestiva di adenoma secernente aldosterone (pazienti con età inferiore ai 40 anni, iperaldosteronismo primario marcato con elevati valori di aldosterone plasmatico o evidenza alla TC di adenoma in un surrene con ghiandola surrenale controlaterale del tutto normale) e vi è dimostrazione alla tomografia computerizzata di un'immagine classica (nodulo surrenalico rotondeggiante ben definito e ipodenso), il sampling delle vene surrenali può essere evitato, procedendo direttamente alla surrenectomia laparoscopica (Young 2003c, Choyke 1998). Come dimostrato da Kloos et al (Kloos 2004), la probabilità che, in un paziente con iperaldosteronismo primario, la causa di tale condizione sia una massa surrenalica evidenziata alla TC è molto più elevata in un paziente di 20 anni rispetto ad un paziente di 70. Infatti, la prevalenza di adenomi surrenali non funzionanti in età avanzata supera il 7% degli individui sottoposto a TC dell'addome. Pertanto, la dimostrazione di una massa surrenalica alla CT in un paziente con età superiore ai 40 anni o di una massa che non ha le caratteristiche tipiche sopra descritte in un paziente di più giovane età (per esempio margini irregolari, Unità Hounsfield maggiori di 10) non è indicativa di adenoma secernente aldosterone e la dimostrazione della lateralizzazione di secrezione si rende mandatoria. La diagnosi di carcinoma surrenale secernente aldosterone dovrebbe, invece, essere considerata quando si dimostra la presenza alla TC di una massa di grosse dimensioni (>4 cm) o con un profilo di attenuazione disomogeneo o con calcificazioni (Mattsson 2006). Generalmente la presentazione del carcinoma surrenale

secernente aldosterone è caratterizzata da livelli particolarmente elevati di aldosterone, PRA soppressa, ipertensione con ipokaliemia severa e, in modo caratteristico, da una secrezione di grandi quantità di precursori indicativa della presenza di anomalie nella via di biosintesi dell'aldosterone (Doherty 2001).

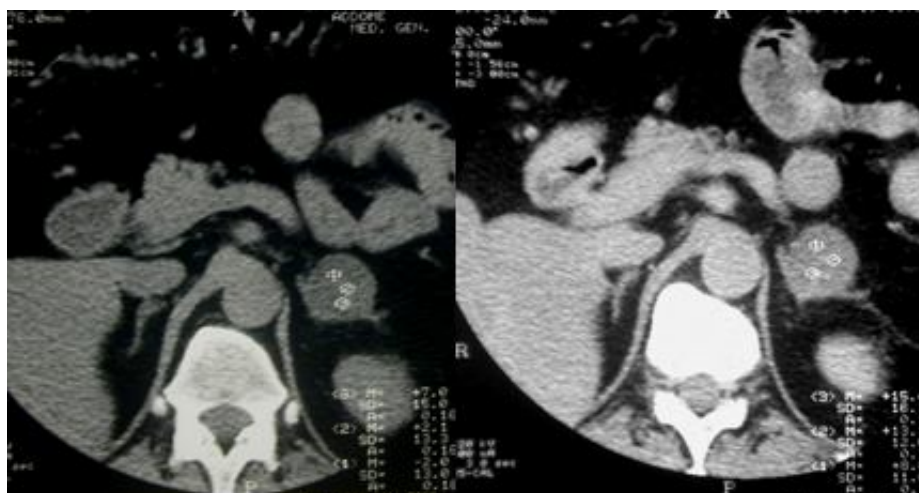


Fig. 9 Adenoma del surrene di sinistra. Prima e dopo mdc.

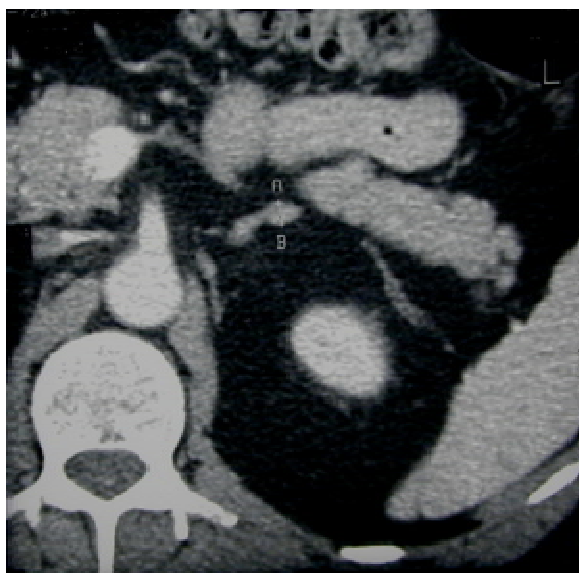


Fig. 10 Iperplasia micronodulare del surrene di sinistra.

### ***Cateterismo delle vene surrenali***

La tecnica che viene ritenuta gold standard dalla maggior parte degli autori per diagnosticare la lateralizzazione della secrezione di aldosterone è la misurazione della concentrazione plasmatica di aldosterone e cortisolo nelle vene surrenali mediante cateterismo selettivo, da eseguire sempre in condizioni di normopotassiemia e dopo adeguato wash out dai farmaci anti-ipertensivi. Il cateterismo delle vene surrenali deve, comunque, essere eseguito soltanto nei pazienti che già hanno conferma di iperaldosteronismo primario in quanto presenta un rischio, seppur minimo ma non trascurabile, di rottura delle vene surrenali (Omura 2006).

Il cateterismo delle vene surrenali è una procedura tecnicamente difficile, soprattutto l'incannulamento della vena surrenale destra che presenta notevoli variazioni anatomiche. Infatti, non è infrequente l'incannulamento di branche delle vene epatiche (in cui il cortisolo è ridotto rispetto a quello presente nel sangue periferico) e di vene lombari. Poiché il sangue campionato in prossimità dell'orificio venoso può venire diluito con quello della vena cava (per la v. surrenale destra) o della vena renale (per la v. surrenale sinistra), è necessario misurare anche la concentrazione di cortisolo nei campioni prelevati. In questa maniera viene calcolato l'indice di selettività, indice di riuscita o meno del cateterismo, mediante il rapporto tra il cortisolo presente nel sangue della vena surrenale e quello nel sangue periferico. Sebbene non esista un valore di cut-off standard, si dovrebbe considerare adeguato l'incannulamento della vena surrenale se l'indice di selettività è superiore a 2 (Mulatero 2004, Weinberger 1979, Mulatero 2005).

Non è altresì standardizzato il criterio con il quale dimostrare la lateralizzazione della secrezione autonoma di aldosterone (indice di lateralizzazione). Alcuni autori considerano

lateralizzata la secrezione quando il rapporto aldosterone/cortisolo (ACR) della vena surrenale è almeno il doppio rispetto a quello della periferia in un lato e non si presenta aumentato nel lato controlaterale. Altri autori, invece, considerano l'indice di lateralizzazione come il rapporto tra ACR di una vena surrenale e ACR della vena surrenale controlaterale, utilizzando un cut-off tra 2 e 5 (Mulatero 2004, Magill 2001, Young 1996). Si deve infatti considerare che esiste un effetto di diluizione del sangue in vena surrenalica sinistra dovuto alla confluenza di questa con la vena frenica inferiore che determina un rapporto normale aldosterone v. destra/aldosterone v. sinistra di 1,6. Pertanto, è necessario valutare le misurazioni non soltanto sul valore di aldosterone ma sul rapporto aldosterone/cortisolo in ciascun lato.

### ***Scintigrafia surrenalica con $^{131}\text{I}$ -metil-19-norcolesterolo***

Un approccio alternativo al sampling delle vene surrenali ma ampiamente meno utilizzato è la scintigrafia con  $^{131}\text{I}$ -metil-19-norcolesterolo che si basa sul principio di una aumentata captazione del colesterolo da parte del surrene in proporzione al grado di iperfunzione. Questa metodica deve essere effettuata previa adeguata soppressione dell'asse ipofisi/surrene (cioè della funzione glucocorticoide) attraverso la somministrazione di desametasone (4 mg/die per 1 settimana).

Il razionale del test è legato al fatto che la produzione di aldosterone non dipende dal feedback con l'ACTH ma dal sistema renina-angiotensina. Sopprimendo la secrezione di ACTH mediante la somministrazione di desametasone, il radio-colesterolo marcato andrà in quantità nettamente maggiori a livello dell'aldosteronoma rispetto al surrene normale.

La sensibilità della scintigrafia è direttamente proporzionale al grado di iperfunzione ed alle dimensioni del tumore e non è generalmente in grado di evidenziare la maggior parte degli adenomi secernenti aldosterone di piccole dimensioni ( $< 1,5$  cm) (Hogan 1976, Vatter 1985, Mansocor 2002). Pertanto, non è di utilità nell'interpretazione dei micronoduli surrenali. Inoltre, diverse altre ragioni ne hanno limitato il ricorso: la carente disponibilità del radiofarmaco, la possibilità di una captazione patologica lateralizzata in adenomi surrenali non secernenti aldosterone e il lungo periodo di acquisizione di immagini.

### ***Diagnosi differenziale***

Prima di sottoporre il paziente al sampling delle vene surrenali, ci sono alcune rare forme di eccesso mineralcorticoideo che necessitano di essere considerate nella diagnosi differenziale con l'iperaldosteronismo primario.

In primo luogo si devono escludere le due forme familiari di iperaldosteronismo (tipo 1 e 2), soprattutto in quei pazienti con iperaldosteronismo primario che presentano un'insorgenza particolarmente precoce di ipertensione (ad esempio prima dei 20 anni di età), una storia familiare di iperaldosteronismo primario o di ictus in giovane età. Questi pazienti devono essere sottoposti a screening per la forma familiare di tipo 1 mediante test di soppressione al desametasone o, più utilmente perché non gravato da falsi positivi, test genetico mediante PCR o Southern blot. Si deve considerare che l'iperaldosteronismo familiare tipo 2 (indistinguibile clinicamente dalla forma primaria se non per la dimostrazione di iperaldosteronismo primario in più membri della famiglia ed escludendo come detto il tipo 1), sia nella forma di APA che di BAH, risente positivamente

dell'intervento chirurgico che ne può determinare la guarigione (se monolaterale) o comunque la drastica riduzione della pressione arteriosa (se bilaterale) (Stowasser 2001, Rossi 2008a) .

L'eccesso apparente di mineralcorticoidi è una malattia estremamente rara a trasmissione autosomica recessiva che comporta lo sviluppo di ipertensione già durante l'infanzia ed è causato da mutazioni del gene 11- $\beta$ -HSD2 (11- $\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi tipo 2) . Questo enzima inattiva il cortisolo in cortisone in prossimità dei recettori per i mineralcorticoidi. Grazie a queste mutazioni (ne sono state descritte più di 30), il cortisolo attiva i recettori per i mineralcorticoidi, inducendo una ipertensione che mima l'iperaldosteronismo primario ma che presenta un profilo ormonale con bassi livelli di PRA e di aldosterone.

L'assunzione cronica di quantità eccessive di liquerizia può mimare un eccesso apparente di mineralcorticoidi in relazione agli effetti inibenti sull' 11- $\beta$ -HSD2 ed alla debole attività mineralcorticoide dell'acido glicirrizzinico.

Infine, la sindrome di Liddle, forma di ipertensione autosomica dominante causata da una mutazione puntiforme del gene che codifica per il canale del sodio ENaC, presente a livello del tubulo renale distale. Questa mutazione ne impedisce l'internalizzazione e la degradazione, facendolo rimanere costitutivamente attivato. Ne risulta un eccessivo riassorbimento di sodio, deplezione di potassio e la soppressione della renina e dell'aldosterone plasmatico. La diagnosi richiede la dimostrazione della mutazione del canale epiteliale per il sodio. ( Rossi 2008a)

## TERAPIA

Il miglior trattamento dell'iperaldosteronismo primario con secrezione lateralizzata è la surrenectomia laparoscopica. In quasi tutti i pazienti con adenoma secernente aldosterone, a seguito del trattamento chirurgico, si realizza una normalizzazione della kaliemia, un miglioramento dei valori pressori e un ripristino del normale ritmo circadiano della pressione arteriosa. In particolare, il 33-35 % dei pazienti diviene normoteso (pressione arteriosa < 140/90 mm mmHg) senza dover utilizzare farmaci antipertensivi (Blumenfeld 1994, Sywak 2002, Sawka 2001). Gli unici fattori che sono risultati essere predittivi di una efficace riduzione della pressione arteriosa sono l'età, la durata dell'ipertensione (< di 5 anni), la risposta positiva allo spironolattone e un elevato valore del rapporto ALD/PRA (Obara 1992, 72 Sawka 2001, Proye 1998, Meyer 2005). Le possibili cause di mancata riduzione pressoria possono essere l'eccessivo ritardo nella diagnosi, l'errata interpretazione del cateterismo delle vene surrenali, lo sviluppo nel tempo di adenoma secernente aldosterone nel surrene residuo o, più frequentemente, la coesistenza di ipertensione essenziale (che possiamo stimare interessi almeno un terzo dei pazienti con iperaldoosteronismo primario) (Proye 1998).

Fino ad oggi, pochi studi a lungo termine hanno comparato la terapia chirurgica con quella medica nel trattamento delle forme monolaterali di PA. Recenti evidenze che, comunque, devono essere ulteriormente supportate da trials clinici su larga scala, indicherebbero una minore efficacia della terapia medica, rispetto alla terapia chirurgica, nel determinare una regressione del danno agli organi bersagli e nel controllare la pressione arteriosa. Inoltre, alcuni autori hanno riportato come la terapia chirurgica abbia un impatto più favorevole anche nelle implicazioni metaboliche dell'iperaldosteronismo primario. Infatti, Sindelka et

al (Sindelka 2000) hanno dimostrato un significativo miglioramento dell'alterata tolleranza al glucosio nei pazienti trattati con surrenectomia per adenoma monolaterale rispetto a quelli sottoposti a terapia medica per iperplasia bilaterale. In particolare, da quanto emerso dallo studio di Giachetti et al (Giachetti 2007), l'intervento chirurgico migliorerebbe la sensibilità all'insulina mentre la terapia medica bloccherebbe la progressione delle complicanze metaboliche senza indurre una reversione del processo. Al contrario, Catena et al (Catena 2006) hanno evidenziato un medesimo miglioramento della sensibilità all'insulina nei pazienti trattati chirurgicamente e in quelli trattati non chirurgicamente.

Infine, nella scelta dell'opzione terapeutica va considerato anche che a lungo termine la surrenectomia risulta meno costosa rispetto alla terapia medica (Sywak 2002).

L'alternativa terapeutica per quei pazienti che presentano controindicazioni alla chirurgia o non mostrano lateralizzazione della secrezione è l'utilizzo di antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi (spironolattone, canrenone, canrenoato di potassio) che possono, secondo necessità, essere utilizzati in combinazione con altri agenti antiipertensivi (Pitt 1999).

## **LA SURRENECTOMIA PER MORBO DI CONN**

L'iperaldosteronismo primario è l'indicazione più frequente, dopo gli incidentalomi, alla surrenectomia. In particolare, grazie all'introduzione della metodica laparoscopica ed al sempre più frequente screening per l'iperaldosteronismo primario nei pazienti ipertesi, il



numero di interventi di surrenectomia per iperaldosteronismo primario è quasi raddoppiato negli ultimi 20 anni (Mattsson 2006). L'approccio più frequente è, infatti, quello laparoscopico che è gravato da mortalità, morbidità e un numero di giorni di degenza ospedaliera nettamente inferiori rispetto a quello open (Rossi H 2002, Gonzalez 2004). Nel caso in cui il paziente presenti controindicazioni alla chirurgia laparoscopica, l'approccio open più indicato è quello lombotomico, grazie ad un grado di dolore e disabilità postoperatoria intermedio tra la surrenectomia laparoscopica e quella laparotomica anteriore (Mulholland 2006).

### ***L'esperienza pisana nelle surrenectomie laparoscopiche***

Nel nostro centro, il Dipartimento di Chirurgia Generale Osp. S. Chiara (Prof P. Miccoli, Università di Pisa) sono state eseguite, a partire dal 1993, 382 surrenectomie laparoscopiche (tab. 4), di cui 97 per iperaldosteronismo primario (25 %). Il tempo operatorio medio è stato di 1h e 30 minuti e si sono rese necessarie 8 conversioni ad open (7 per emorragia intraoperatoria ed 1 a causa di aderenze). Si sono avute 12 complicanze (3,1%): un emoperitoneo post-operatorio con reintervento, uno pneumomediastino, 9 raccolte ematiche in loggia surrenalica che non hanno richiesto un reintervento e una flebotrombosi degli arti inferiori.

SURRENECTOMIE LAPAROSCOPICHE	NUMERO DI INTERVENTI	%
Incidentalomi	117	31 %
Iperaldosteronismo Primario	97	25 %
Sindrome di Cushing	83	22 %
Feocromocitomi	48	13 %
Metastasi	36	9 %
Sindrome Femminilizzante	1	0,2 %
Totale	382	

Tab. 4 Surrenectomie laparoscopiche eseguite nel Dipartimento di Chirurgia generale dell'Università di Pisa (Prof. P. Miccoli) dal 1993 al 2009

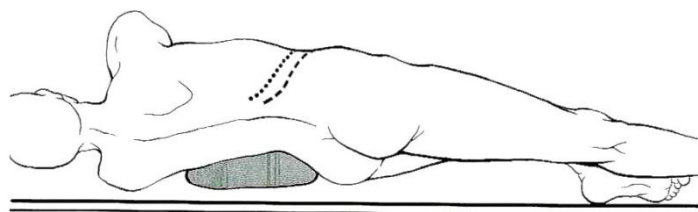
### *Tecnica chirurgica*

Gli approcci chirurgici alla surrenectomia sono di quattro tipi: toracoaddominale, effettuato in presenza di lesioni voluminose o per interessamento dei grossi vasi (per esempio della vena cava o delle vene sovraepatiche), trans-addominale con incisione mediana o bisottocostale, lombotomico e, infine, posteriore.

Nella tradizione del dipartimento di chirurgia dell'Università di Pisa, fino al 1993 gli interventi di surrenectomia eseguiti per sindrome di Conn sono stati effettuati tutti mediante via di accesso laterale lombotomica, mentre la tecnica laparoscopica con approccio transperitoneale è stata introdotta il 10 giugno 1993, poco dopo la presentazione dell'esperienza pilota effettuata da Gagner al congresso ACES del 1992. I risultati dell'esperienza iniziale furono presentati al XIV meeting della British Association of Endocrine Surgery a Belfast il 19-20 maggio 1994. In seguito sono stati pubblicati vari lavori in riviste nazionali ed internazionali (Miccoli 1995b, Miccoli 1995a, Crucitti 1996,

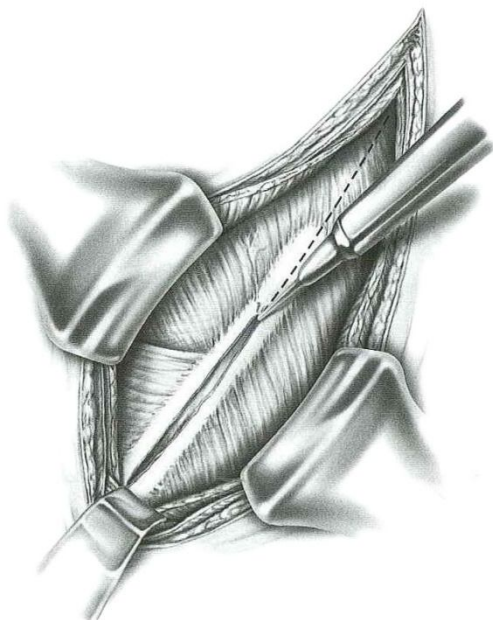
Puccini 1998, Miccoli 1997, Bendinelli 1998, Iacconi P 1999, Iacconi P 2008). Ad oggi, la tecnica laparoscopica con approccio transperitoneale è la prima opzione terapeutica e si passa alla via transaddominale anteriore in caso di conversione.

### ***La surrenectomia laparotomica lombotomica: i tempi fondamentali***



Il paziente viene posto in decubito laterale, inarcato mediante un cuscino collocato sotto il torace.

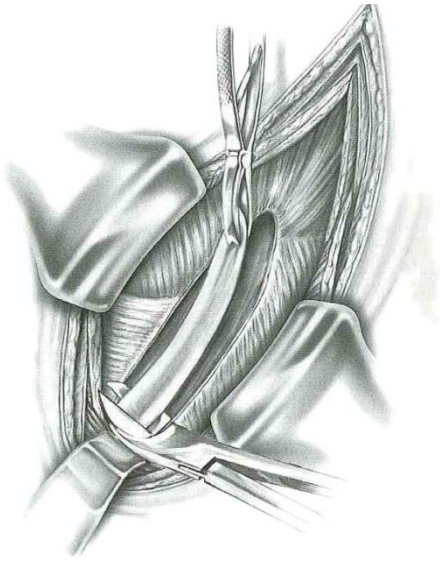
Fig. 11 Via di accesso lombotomica. Incisione a livello della XI costa; incisione a livello della XII costa



L'incisione cutanea viene effettuata al di sopra della XII costa, dal bordo laterale della massa lombo-sacrale fino ad alcuni centimetri a lato del muscolo retto dell'addome, all'altezza dell'ombelico.

Successivamente si effettua la sezione del muscolo obliquo esterno e la liberazione della XII costa dalle inserzioni muscolari.

Fig. 12 Via di accesso lombotomica destra. Incisione del periostio della XII costa



La XII costa viene isolata e sezionata mediante costotomo.

Fig. 13 Via di accesso lombotomica destra. Resezione della XII costa

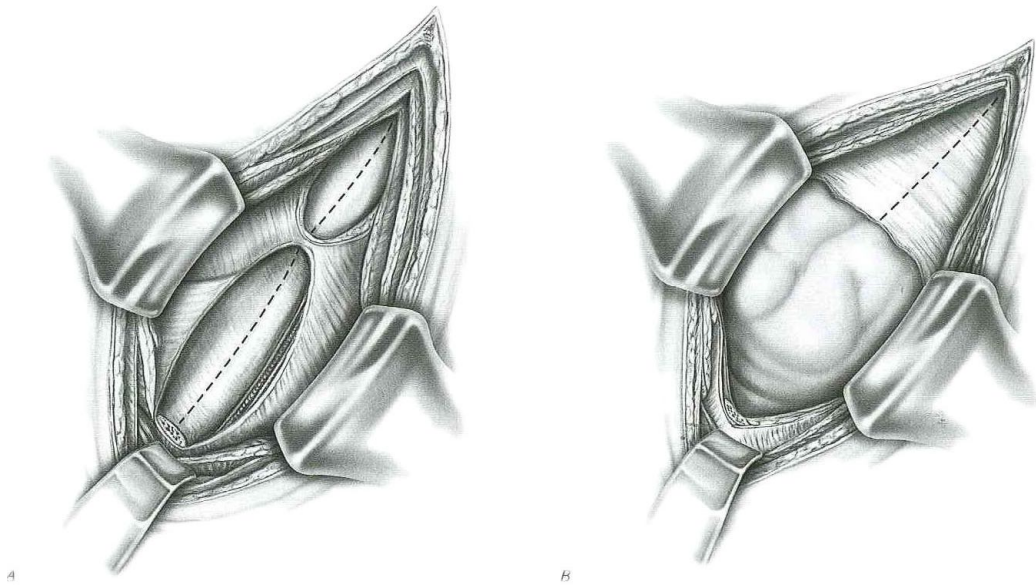


Fig. 14 Via di accesso lombotomica destra. Sezione del letto della XII costa ed apertura della fascia trasversalis.

Una volta tolta la costa, si procede con la sezione del letto della XII costa e l'apertura della fascia trasversalis. Si mette così in evidenza il grasso peri-renale, attraverso cui si palpa agevolmente il rene.

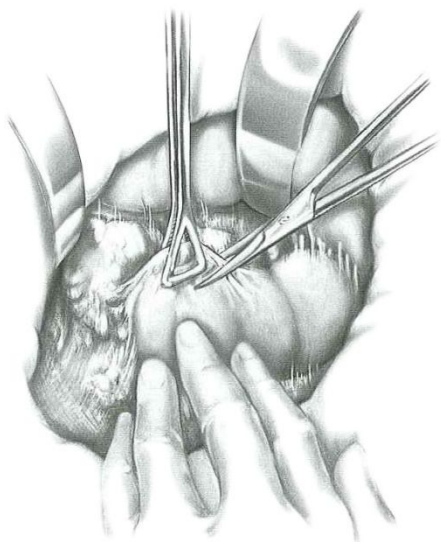


Fig. 15 Apertura della loggia renale

Si accede alla loggia renale incidendo la fascia renale. Trazionando il rene verso il basso, il surrene non segue il rene e ne rimane a distanza, rimanendo talvolta anche molto in alto.

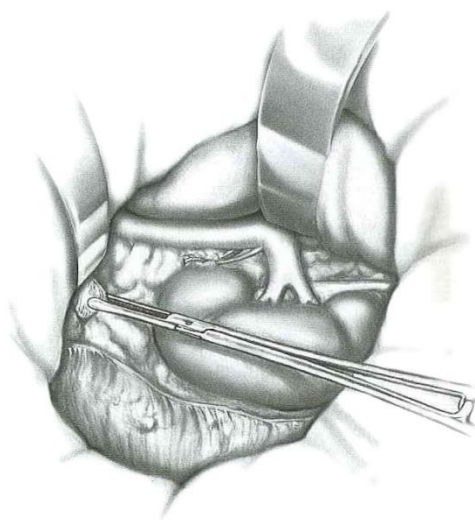


Fig. 16 Dissociazione del grasso suprarenale.

Il surrene, di caratteristico colore giallo zolfo, viene ricercato nell'atmosfera grassosa retroperitoneale.

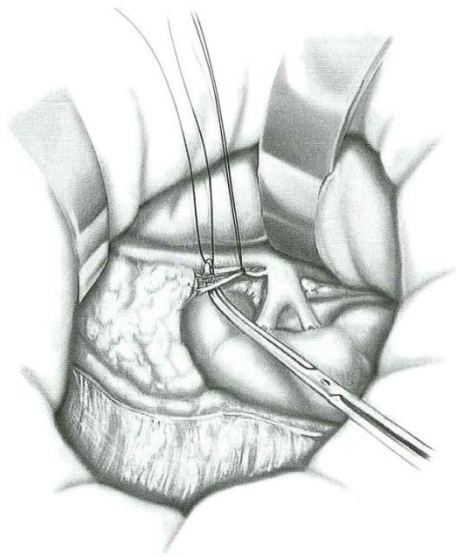


Fig. 17 Legatura del peduncolo vascolare inferiore del surrene destro.

Successivamente, si procede alla legatura e sezione del peduncolo vascolare inferiore.

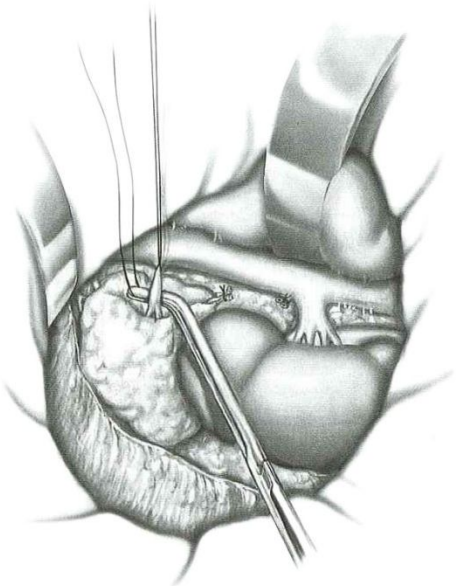


Fig. 18 Legatura della vena surrenalica media destra

Viene quindi legata e sezionata la vena surrenale media. A sinistra la vena surrenale media si getta nella vena renale e la legatura non risulta difficoltosa. A destra, invece, poiché la vena media è breve e si getta direttamente nella cava, è utile isolare inizialmente la vena cava inferiore prima di procedere alla sua legatura e sezione.

Viene legata e sezionata l'arteria surrenale media.

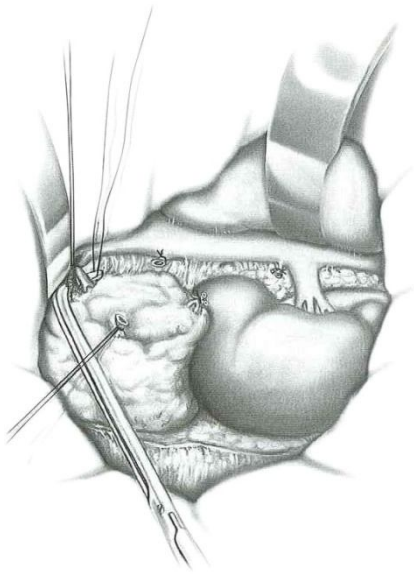


Fig. 19 Legatura della vena surrenale superiore destra.

Infine, si procede alla legatura e sezione del peduncolo vascolare superiore.

Viene quindi completato l'isolamento del surrene dal grasso retro peritoneale ed il surrene viene asportato.

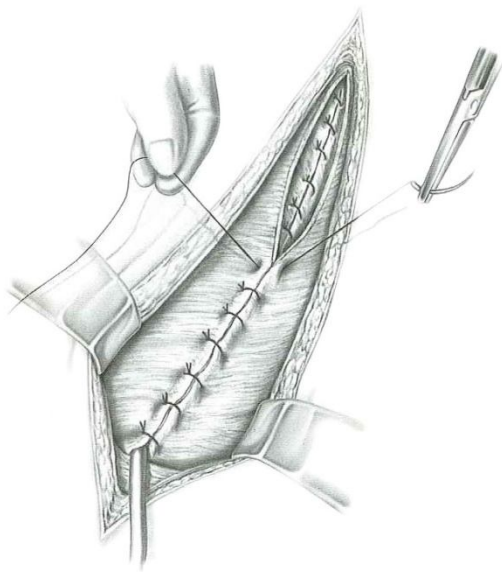


Fig. 20 Sutura a strati del piano muscolare.

Dopo aver posizionato un tubo di drenaggio in loggia surrenalica, si sutura la fascia perirenale con punti staccati e si esegue una sutura a strati dei due piani muscolari separati e della cute.

(Miccoli P. e Iaconi P. 2006; Figure modificate da Nuovo Trattato di Tecniche chirurgiche: pancreas, peritoneo, retroperitoneo, surrene, milza - Miccoli P e Iaconi P, Torino, UTET, 2006)



## ***La surrenectomia laparoscopica con approccio transperitoneale: i tempi fondamentali***

### ***I) La surrenectomia sinistra***

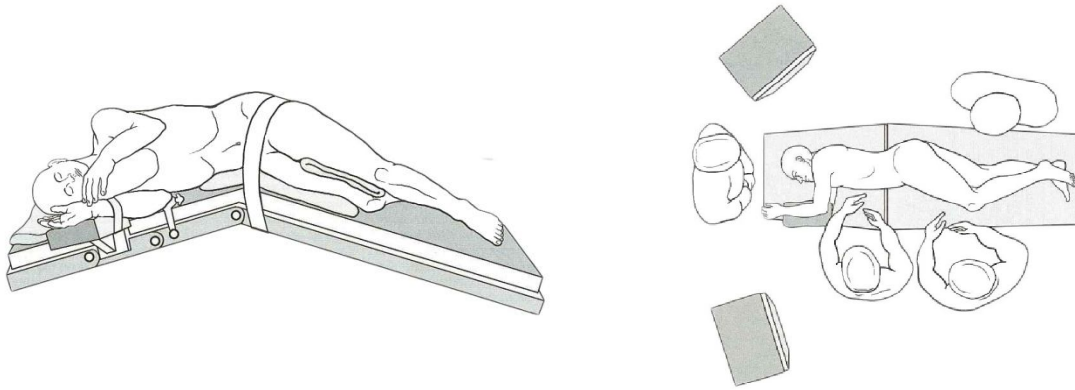


Fig. 21 Posizionamento del paziente (A) e degli operatori (B) nella surrenectomia sinistra

Il paziente viene posto in decubito laterale destro con un cuscino al di sotto del fianco in modo che la distanza tra arcata costale e cresta iliaca sia la massima possibile. Questa posizione permette l'allontanamento dal piano di lavoro della matassa intestinale.

L'operatore ed il telecamerista si pongono di fronte al paziente mentre l'aiuto alle sue spalle.



più mediale.

Lo pneumoperitoneo viene creato mediante l'inserimento in area sottocostale di un ago di Verress, fino ad una pressione di 15 mmHg. I trocars vengono posizionati al di sotto dell'arcata costale, il primo sulla linea ascellare anteriore e gli altri, sotto visione diretta, uno a livello della linea ascellare media ed un altro medialmente al primo. Il quarto trocar è facoltativo e viene inserito a livello della giunzione costo-vertebrale dopo aver sezionato il legamento spleno-renale. L'ottica viene posta nel trocar



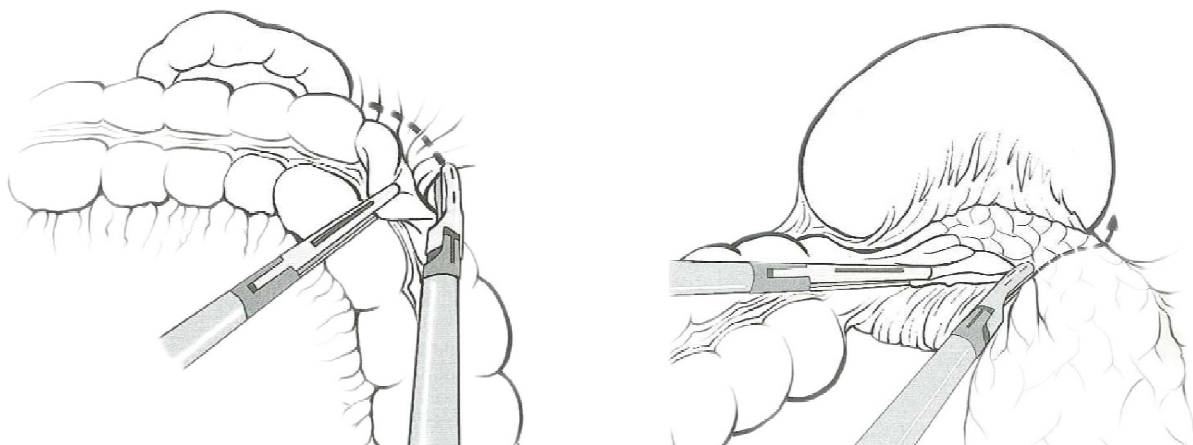


Fig. 22 Sezione del legamento spleno-colico e freno-lienale in corso di surrenectomia sinistra laparoscopica

Per accedere allo spazio retroperitoneale, la flessura sinistra del colon e la milza vengono mobilizzate e ribatutte medialmente attraverso la sezione del legamento spleno-colico, freno-colico, freno-lienale e della riflessione peritoneale della doccia parietocolica sinistra.

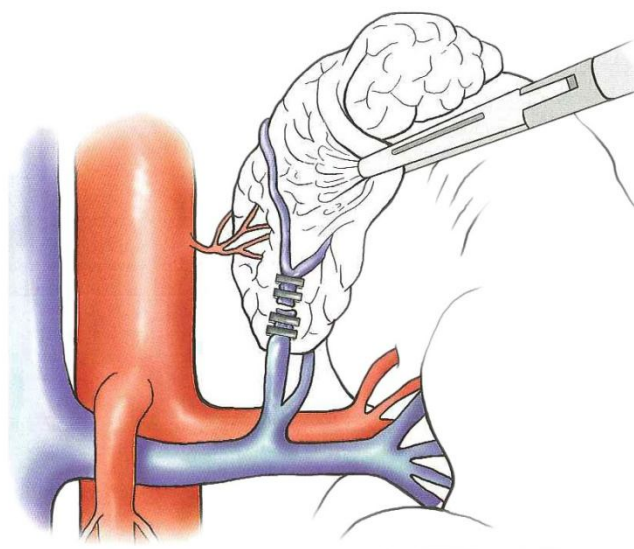


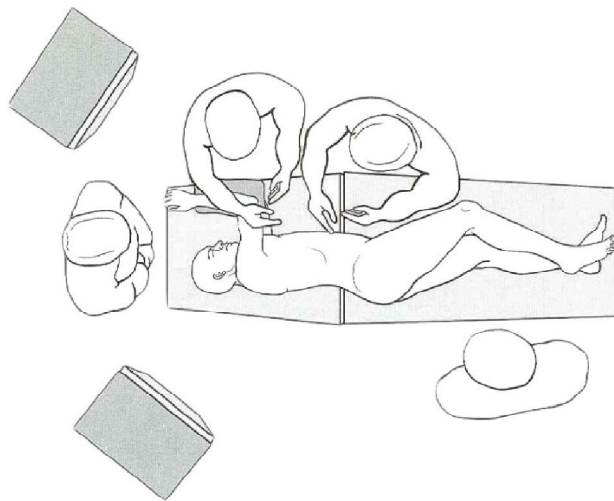
Fig. 23 Sezione della vena surrenalica sinistra tra clips.

Una volta esposta la loggia surrenalica sinistra, si individuano in basso la vena renale e quindi la vena surrenale che viene sezionata tra clips.

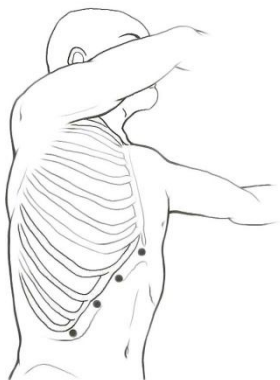
Si procede quindi alla dissezione mediante bisturi ad ultrasuoni del surrene dal margine del rene, dalla coda del pancreas e dal margine laterale dell'aorta.

I piccoli rami arteriosi derivanti dai vasi frenici vengono sezionati tra clips o con il bisturi ad ultrasuoni. Il surrene viene estratto mediante un sacchetto di nylon. Infine, dopo aver posizionato un drenaggio in loggia surrenalica, si procede alla chiusura delle incisioni dei trocars (Miccoli P. e Iaconi P. 2006; Figure modificate da Nuovo Trattato di Tecniche chirurgiche: pancreas, peritoneo, retroperitoneo, surrene, milza - Miccoli P e Iaconi P, Torino, UTET, 2006)

## *II) La surrenectomia destra*

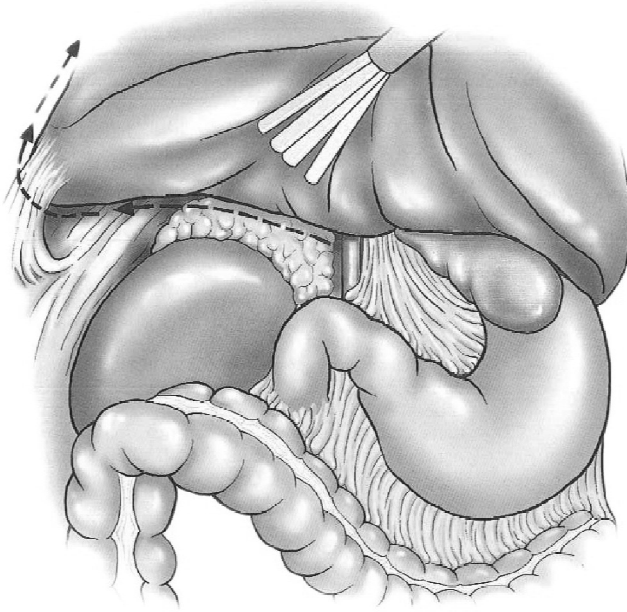


La surrenectomia destra prevede il posizionamento del paziente in decubito laterale sinistro, analogamente alla adrenalectomia sinistra, in modo che la distanza tra arcata costale e cresta iliaca sia la massima possibile.



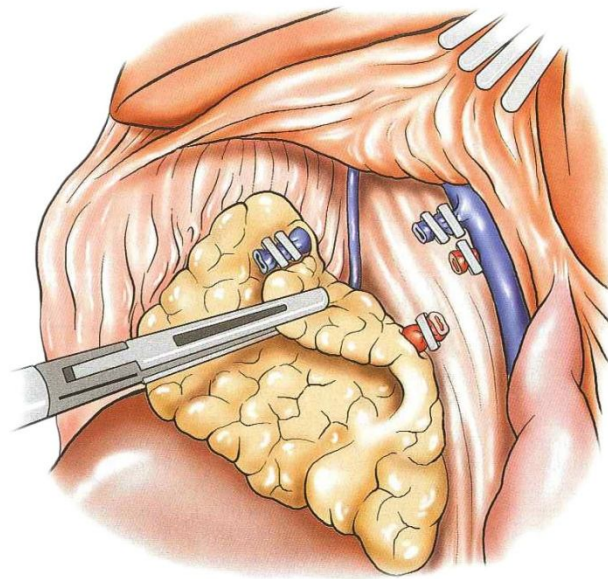
I trocars, posizionati al di sotto dell'arcata costale destra, vengono inseriti mantenendo gli stessi reperti anatomici utilizzati

nell'eseguire la surrenectomia sinistra ma sul lato opposto.



Per effettuare la divaricazione del lobo destro del fegato, talvolta è necessario sezionare il legamento triangolare destro mediante bisturi ad ultrasuoni.

Viene aperto il legamento epatorenale e si accede alla loggia surrenalica.



Si procede con la dissezione del surrene e, una volta isolata, la vena surrenale destra viene sezionata tra clips.

Le vene minori e i rami delle arterie freniche che si incontrano durante la dissezione possono essere sezionati tra clips o con il bisturi ad ultrasuoni.

Completata la dissezione, il surrene viene estratto attraverso un sacchetto di nylon e, dopo aver posizionato un drenaggio in loggia surrenalica, si procede alla chiusura delle incisioni dei trocars (Miccoli P. e Iaconi P. 2006; Figure modificate da Nuovo Trattato di Tecniche chirurgiche: pancreas, peritoneo, retroperitoneo, surrene, milza - Miccoli P e Iaconi P,

## **PAZIENTI E METODI**

Nel nostro studio di tipo osservazionale abbiamo arruolato 93 pazienti consecutivi giunti presso il nostro dipartimento, dal 1992 al 2009, per essere sottoposti a surrenectomia per morbo di Conn; 54 erano stati precedentemente valutati in diversi centri della nostra Università (Centro Ipertensione, Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Dipartimento di Neuroscienze), 18 afferivano dall'Istituto di Fisiologia Clinica del C.N.R. mentre 15 erano stati studiati preoperatoriamente in ospedali diversi. Di questi 93 pazienti, abbiamo avuto 19 drop-out.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'impatto della terapia chirurgica sulla riduzione della pressione arteriosa e sui parametri indicativi di danno d'organo; in particolare, abbiamo indagato:

- 1) la durata dell'ipertensione e la presenza in anamnesi di eventi cardiovascolari
- 2) la pressione arteriosa clinica in terapia farmacologica nei sei mesi precedenti l'intervento, seguendo le linee guida europee (European Society 2009)
- 3) la valutazione cardiovascolare mediante: A) ecocardiografia (M-mode, a due dimensioni): diametro telediastolico del ventricolo sinistro (mm), massa ventricolare sinistra calcolata in base alla "convenzione Penn" (87 Devereux) e indicizzata per la superficie corporea (LVMi, g/mq), massa ventricolare sinistra indicizzata per l'altezza (LVMi/h, g/m<sup>2.7</sup>), spessore diastolico della parete posteriore (mm), spessore diastolico del setto interventricolare (mm) , dimensioni

atrio sinistro (mm) ; B) ecodoppler delle arterie carotidi (è stato considerato il maggior spessore intinale fra la carotide comune e la carotide interna sia a destra che a sinistra)

- 4) la valutazione della funzione renale mediante clearance della creatinina, proteinuria e microalbuminuria
- 5) esami biochimici di base: potassiemia, sodiuria nelle 24 ore, glicemia e profilo lipidico
- 6) test di screening e di conferma per iperaldosteronismo primario : ALD plasmatico, PRA, test al captopril, test al carico salino (ALD - ng/dl - e attività reninica plasmatica - ng/ml/h - sono stati valutati con dosaggio radioimmunologico).
- 7) la valutazione del sottotipo di iperaldosteronismo primario mediante tecniche di imaging (tomografia computerizzata, risonanza magnetica), cateterismo delle vene surrenali e scintigrafia con <sup>131</sup>I -metil-19-norcolesterolo.

Lo scopo era quello di valutare lo stato generale del paziente e vedere l'impatto della terapia chirurgica su alcuni di questi parametri indicativi di gravità dell'ipertensione e di danno d'organo: pressione arteriosa clinica, farmaci antipertensivi utilizzati, parametri ecocardiografici, microalbuminuria e proteinuria .

Tutti i nostri pazienti che presentavano una diagnosi corretta di iperaldosteronismo primario, hanno seguito un protocollo identico standardizzato per porre diagnosi di iperaldosteronismo primario e per la valutazione del follow-up. Infatti, i 15 pazienti che afferivano dagli altri ospedali sono stati esclusi dallo studio o perché la diagnosi di PA non era stata eseguita secondo i nostri standard o perché non era corretta.

Nei pazienti in trattamento (n=71), tutti i farmaci antiipertensivi sono stati sospesi per

almeno 2 settimane precedenti la valutazione diagnostica (4 settimane per i diuretici). La terapia antipertensiva è stata mantenuta soltanto in quei pazienti che presentavano elevati valori pressori, tali da renderla necessaria, e soltanto con l'utilizzo di calcio-antagonisti diidropiridinici e con  $\alpha$ -bloccanti. La valutazione diagnostica è stata eseguita in condizioni di un normale e costante apporto dietetico di sale. La valutazione del rapporto ALD/PRA è stata eseguita in almeno due distinte occasioni, a digiuno al mattino (08;00-09;00) dopo almeno 2 ore ortostatismo. Sono stati considerati indicativi di iperaldosteronismo primario i test di screening con ALD plasmatico superiore a 15 ng/dl e un rapporto ALD/PRA > 69 (Bernini 2008).

Non tutti i pazienti sono stati sottoposti a test di conferma: il test al captopril (ALD plasmatico prima e dopo 2 ore dalla somministrazione di captopril 50 mg per os) e il test al carico salino (ALD plasmatico prima e dopo 4 ore dall'infusione salina di 2000 ml) sono stati eseguiti su 29 e 26 pazienti rispettivamente e sono stati considerati positivi per la diagnosi di iperaldosteronismo primario quando i valori di ALD plasmatico si erano mantenuti superiori a 15 ng/dl e 7 ng/dl, rispettivamente. Tutti i test di conferma sono stati effettuati dopo un'adeguata supplementazione (orale o parenterale) di potassio nei pazienti ipokaliemici (<3,5 mEq/l).

Una volta posta diagnosi di iperaldosteronismo primario, per individuare il sottotipo sono state utilizzate diverse procedure di imaging: 50 pazienti sono stati sottoposti ad ecografia dell'addome, 68 pazienti a tomografia computerizzata delle ghiandole surrenali dopo somministrazione di mezzo di contrasto, 10 pazienti a risonanza magnetica nucleare (di cui 2 eseguite come alternativa alla TC a causa di controindicazioni all'utilizzo di mdc radiografico). Successivamente, 26 pazienti sono stati sottoposti a valutazione della secrezione mediante cateterismo delle vene surrenali (n=17) e/o scintigrafia con  $^{131}\text{I}$  -

metil-19-norcolesterolo dopo soppressione con desametasone 2 mg/die per 5 giorni (n=14) mentre 55 pazienti sono stati sottoposti soltanto a tecniche di imaging. Il cateterismo è stato considerato tecnicamente valutabile se il gradiente cortisolemico vena surrenale/vena cava inferiore era almeno 2, e considerato positivo se il rapporto ALD/cortisolo da una ghiandola surrenale era almeno 4 volte quello ottenuto nell'altro surrene o se lo era almeno 3 volte purché nella controlaterale il rapporto ALD/cortisolo risultasse più basso rispetto a quello nel sangue venoso periferico (Mulatero 2008).

Per la valutazione del follow-up abbiamo raccolto gli stessi dati utilizzati per la valutazione preoperatoria; inoltre, tutti i pazienti sono stati richiamati telefonicamente. Il periodo medio ( $\pm$  ES) di follow-up è stato di  $47,8 \pm 6,2$  mesi per i pazienti che sono guariti dall'iperaldosteronismo primario (n=58) a seguito del trattamento chirurgico mentre di  $66,6 \pm 7$  mesi per quei pazienti che sono rimasti affetti da iperaldosteronismo primario dopo l'intervento chirurgico (n=14).

Nel follow-up abbiamo anche paragonato le caratteristiche basali e l'outcome dei 58 pazienti guariti dallo stato di PA dopo surrenectomia a quello di 41 pazienti studiati dal Centro Ipertensione (con un periodo medio di follow-up di  $40,1 \pm 5,0$  mesi) che non sono stati sottoposti ad intervento in quanto affetti da un coinvolgimento bilaterale delle ghiandole surrenali, identificato alla TC in tutti i casi e confermato dalla mancata lateralizzazione al sampling delle vene surrenali (n=19) o da un uptake bilaterale alla scintigrafia (n=18) (4 pazienti sono stati sottoposti soltanto a TC con evidenza di netto ingrandimento bilaterale delle ghiandole surrenali).

Tutti gli esami istologici sono stati revisionati, con conferma di tutte le risposte, con particolare attenzione ai referti di iperplasia, iperplasia nodulare, mielolipoma e a tutti quei

casi in cui si presentavano delle discrepanze tra il referto anatomopatologico e quello dell'imaging preoperatorio.

Per quanto riguarda l'analisi statistica, tutti i dati sono stati espressi come media  $\pm$  ES, se non diversamente indicato. È stata utilizzata la seguente definizione qualitativa della pressione arteriosa: la "cura" è stata definita come normotensione (<140/90 mmHg) nei pazienti senza trattamento; come "marcato miglioramento" la normotensione mantenendo lo stesso farmaco o riducendone il dosaggio e/o la dose giornaliera raccomandata; "lieve miglioramento" è stato definito come una caduta dei valori pressori sistolici e/o diastolici > 10%, ma senza raggiungere la normotensione con la stessa terapia o riducendola (Rossi GP 2008b). Le variabili continue sono state confrontate con il t test di Student. Le differenze sono state considerate significative quando  $p < 0,05$ . Tutte le procedure statistiche sono state eseguite da personal computer utilizzando il programma PRISM 4 (GraphPad Software, Inc., versione 4,0c).



## **RISULTATI**

Dei 74 pazienti di cui abbiamo potuto raccogliere la documentazione in maniera completa, 58 sono guariti dall'iperaldosteronismo primario (confermato dalla normalizzazione dei dosaggi di PRA e ALD e/o da un miglioramento significativo della pressione arteriosa); 9 hanno presentato una persistenza di malattia, indicando una scelta errata del lato di surrenectomia, nonostante lo studio preoperatorio fosse conforme a quello effettuato in tutti i pazienti poi guariti; 2 hanno presentato persistenza di PA poiché presentavano un quadro noto di BAH e sono stati sottoposti a surrenalectomia, seppur in maniera non del tutto corretta, con lo scopo di controllarne meglio il profilo pressorio; 1 ha mostrato una guarigione temporanea nei mesi successivi l'intervento e una ripresentazione di PA circa 40 mesi dopo; infine, 4 pazienti sono stati operati con diagnosi di morbo di Conn ma, ad una revisione corretta del caso, non rientravano nei parametri necessari per porre tale diagnosi e sono pertanto stati esclusi dallo studio.

### ***Interventi chirurgici effettuati***

Di tutti i 93 interventi di surrenectomia, sono stati eseguiti 4 interventi laparotomici tutti con via d'accesso laterale lombotomica (anni 1992, 1993), 88 surrenectomie videolaparoscopiche, 1 surrenectomia sinistra laparoscopica convertita in laparotomica per mancata visualizzazione con certezza della vena surrenale. Procedure associate alle surrenectomie laparoscopiche sono state: 1 ecografia intraoperatoria del surrene (per altro

rivelatasi non utile ai fini diagnostici), 3 colecistectomie, 3 tiroidectomie complete per gozzo multinodulare, 1 paratiroidectomia inferiore sinistra.

Sono state eseguite 44 surrenectomie destre e 49 surrenectomie sinistre.

### ***Tecniche di localizzazione preoperatoria***

Considerando i 70 pazienti che avevano una diagnosi corretta di PA, le tecniche diagnostiche preoperatorie utilizzate per individuare il sottotipo di iperaldosteronismo primario utilizzate sono state: ecografia dell'addome, tomografia computerizzata, risonanza magnetica nucleare; 25 pazienti sono stati sottoposti a valutazione del lato di secrezione autonoma di aldosterone mediante cateterismo venoso selettivo delle vene surrenali (n=17) e scintigrafia con <sup>131</sup>I -metil-19-norcolesterolo (n=14) (Tab.5, Tab.6)

Tab. 5 Confronto tra la sede di ingrandimento/massa surrenale alla Tomografia computerizzata, Risonanza magnetica, Scintigrafia surrenalica e cateterismo delle vene surrenali nei 58 pazienti guariti dall'iperaldosteronismo a seguito dell'intervento chirurgico.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA	RISONANZA MAGNETICA	SCINTIGRAFIA	SAMPLING DELLE VENE SURRENALI
53 MONOLATERALE	4 MONOLATERALE 1 BILATERALE (iperplasia nel surrene controlaterale)	3 CAPTAZIONI PRECOCI LATERALIZZATE 5 CAPTAZIONI NORMALI 2 IPERPLASIA BILATERALE	7 LATERALIZZAZIONI  3 NON SELETTIVI
3 BILATERALI			3 LATERALIZZAZIONE
	2 MONOLATERALE	1 CAPTAZIONE PRECOCE LATERALIZZATA	
56 tomografie computerizzate: 53 monolaterale 3 bilaterale	7 Risonanze Magnetiche: 6 Monolaterale 1 Bilaterale	11 Scintigrafie : 4 captazioni lateralizzate 2 iperplasia bilaterali 5 captazioni normali	13 Sampling v.s. : 10 lateralizzazioni 3 non selettivi (mancata incannulamento della vena s. destra)

Tab. 6 Confronto tra la sede di ingrandimento/massa surrenale alla TC, RM, Scintigrafia e cateterismo delle vene surrenali nei 12 pazienti operati con persistenza dell'iperaldosteronismo primario.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA	RISONANZA MAGNETICA	SCINTIGRAFIA SURRENALICA	CATERISMO DELLE VENE SURRENALI
9 MONOLATERALE	2 MONOLATERALE	1 CAPTAZIONE PRECOCE LATERALIZZATA	3 NON SELETTIVI
3 BILATERALE**	1 MONOLATERALE	1 IPERPLASIA BILATERALE *	1 NON SELETTIVO
12 TC: 9 MONOLATERALE 3 BILATERALE	3 Risonanze Mag. : 3 Monolaterale	3 Scintigrafie: 1 Captazione Lateralizzata 2 Iperplasia Bilaterale	4 Sampling V.S.: 4 Non selettivi
<p>* PAZIENTI CON DIAGNOSI DI AMMISSIONE BAH, CON IPERTENSIONE SEVERA E RESISTENTE, OPERATI CON LO SCOPO DI CONTROLLARE MEGLIO LA PRESSIONE ARTERIOSA.</p> <p>** IN DUE PAZIENTI CHE PRESENTAVANO EVIDENZA DI PROCESSI ESPANSIVI A CARICO DI ENTRAMBI I SURRENI SI È DECISO DI ESEGUIRE LA SURRENECTOMIA DEL SURRENE CHE PRESENTAVA LA MASSA DI MAGGIORI DIMENSIONI (UNO DEI DUE AVEVA ESEGUITO ANCHE AVS CHE ERA RISULTATO NON SELETTIVO)</p>			

## *Ecografia*

In prima istanza, 50 pazienti sono stati sottoposti ad ecografia dell'addome. I risultati hanno confermato una migliore sensibilità della tecnica ecografica nell'evidenziare i processi espansivi a carico del surrene di destra (APA, noduli surrenali nell'ambito di iperplasia nodulare, iperplasia).

Infatti, considerando i pazienti che presentavano processi espansivi a carico del surrene di sinistra sono state eseguite 26 ecografie di cui soltanto 11 sono risultate positive (42%) e 15 non hanno evidenziato alcuna massa ( di questi ultimi 1 paziente non aveva un APA ma una iperplasia monolaterale). Nei pazienti con malattia del surrene di destra, invece, la sensibilità è stata nettamente superiore considerando che sono state effettuate 26 ecografie di cui 21 hanno evidenziato il processo patologico a carico del surrene destro (81%) e soltanto 5 nessun ingrandimento. Inoltre, si deve considerare che 3 dei 5 pazienti in cui l'ecografia non ha evidenziato processi espansivi non presentavano un adenoma ma un'iperplasia della corticale.

## *Tomografia computerizzata*

La tomografia computerizzata dei surreni è stata effettuata in 68 pazienti poiché due presentavano controindicazioni al mezzo di contrasto radiologico. Nel considerare i risultati ottenuti dallo studio tomografico è necessario tenere presente che i nostri pazienti sono stati studiati nell'arco di 16 anni, dal 1992 al 2009, e che le macchine utilizzate sono modificate nel tempo.

La diagnosi sulle immagini TC è stata la seguente: 59 adenomi, 6 iperplasie, 3 mielolipomi. In nessuno dei 68 pazienti la TC ha mostrato un reperto di normalità in entrambi i surreni. In termini di sensibilità, la TC è stata in grado di porre diagnosi di natura in 50/52 casi di adenoma (96%), in 4/13 casi di iperplasia (31%) e in 3/3 casi di mielolipoma. La proporzione di concordanza totale tra TC e anatomia patologica è stata di 57/68 (84%) corrispondente a 50 adenomi, 4 iperplasie e 3 mielolipomi (tab.7).

N°	T.C.	ANATOMIA PATOLOGICA
50	ADENOMA	ADENOMA
4	IPERPLASIA	IPERPLASIA
3	MIELOLIPOMA	MIELOLIPOMA
9	ADENOMA	IPERPLASIA
2	IPERPLASIA	ADENOMA

Tab. 7 Confronto tra il referto T.C. e quello dell'anatomia patologica.

La TC è stata integrata con lo studio scintigrafico in 14 pazienti e con il cateterismo delle vene surrenali in 17 pazienti (tab.5, tab.6).

La TC ha mostrato correttamente evidenza di patologia surrenalica monolaterale in 53 dei 56 pazienti guariti dall'iperaldosteronismo primario così come ha mostrato correttamente evidenza di patologia bilaterale in 3 dei 12 pazienti in cui l'intervento chirurgico non ha determinato guarigione in quanto affetti da secrezione autonoma bilaterale.

Pertanto, considerando soltanto la sede di ingrandimento surrenale (tipo iperplasia o adenoma) mostrato alla TC, senza cioè integrare la tecnica con imaging a scintigrafia e/o cateterismo delle vene surrenali, la tomografia computerizzata avrebbe mostrato correttamente la sede di eccesso di secrezione autonoma di aldosterone, indirizzando o meno correttamente all'intervento chirurgico, in 56/68 casi (82%).

A fronte di ciò, 3 pazienti mostravano un ingrandimento/massa bilaterale nonostante una secrezione monolaterale e 9 pazienti presentavano un ingrandimento/massa monolaterale e, alla luce della mancata guarigione biochimica, una secrezione bilaterale. Pertanto, la TC sarebbe risultata confondente nel 18% dei casi (12/68).

### *Risonanza magnetica*

La risonanza magnetica è stata effettuata in 10 pazienti, in due dei quali come studio di imaging esclusivo mentre nei restanti otto come integrazione alla tomografia computerizzata.

La diagnosi sulle immagini RM è stata la seguente: 9 adenomi ed 1 iperplasia.

In termini di sensibilità, la RM è stata in grado di porre diagnosi di natura in 7/7 casi di adenoma (100%) e in 1/3 casi di iperplasia (33%), avendo scambiato due iperplasie nodulari della corticale del surrene per adenomi.

La proporzione di concordanza totale tra RM e anatomia patologica è stata di 8/10 (80%): corrispondente a 7 adenomi e 1 iperplasia.

Tra i pazienti operati e sottoposti a RM, la RM ha mostrato correttamente evidenza di patologia surrenale monolaterale in 6 pazienti guariti dall'iperaldosteronismo primario. Pertanto, considerando soltanto la sede di ingrandimento surrenale (tipo iperplasia o adenoma) mostrato alla RM, senza cioè integrare la tecnica con imaging a scintigrafia e/o cateterismo delle vene surrenali, la risonanza magnetica avrebbe mostrato correttamente la sede di eccesso di secrezione autonoma di aldosterone, indirizzando o meno correttamente all'intervento chirurgico, in 6/10 casi.

A fronte di ciò, 1 paziente mostrava un ingrandimento/massa bilaterale nonostante una secrezione monolaterale e 3 pazienti presentavano un ingrandimento/massa monolaterale e, alla luce della mancata guarigione biochimica, una secrezione bilaterale. Pertanto, la RM sarebbe risultata confondente in 4/10 casi.

#### *Sampling delle vene surrenali*

Sono stati eseguiti 17 cateterismi delle vene surrenali, di cui soltanto 10 sono risultati utili ai fini diagnostici e 7 sono risultati non selettivi per mancato incannulamento della vena surrenale destra.

Pertanto, la percentuale di successo è stata del 59% (10/17).

Trattandosi tutti di pazienti sottoposti a surrenectomia, ovviamente tutti i 10 cateterismi riusciti dimostravano, secondo i cut-off precedentemente descritti, una secrezione lateralizzata di aldosterone. Tutti questi pazienti sono guariti dal punto di vista biochimico grazie all'intervento chirurgico. Pertanto, la percentuale dei pazienti in cui, avendo una chiara lateralizzazione all'AVS, si è ottenuta una guarigione dall'iperaldosteronismo primario è stata del 100%.

#### *Scintigrafia con <sup>131</sup>I-metil-19-norcolesterolo*

Quattordici pazienti si sono sottoposti a scintigrafia con <sup>131</sup>I-metil-19-norcolesterolo.

La scintigrafia surrenalica ha posto una diagnosi corretta in 6 casi (43%); questi casi



comprendevano 4 diagnosi di captazione precoce monolaterale più 2 di iperplasia bilaterale in cui si è deciso di sottoporre il paziente all'intervento chirurgico con lo scopo di cercare di controllare meglio il profilo pressorio.

La diagnosi è risultata erranea in 3 pazienti (21%), avendo mostrato 2 captazioni precoci bilaterali in pazienti che sono guariti a seguito dell'intervento chirurgico (il cui lato è stato scelto in base ad un criterio dimensionale) ed 1 captazione precoce monolaterale in un paziente che non ha presentato guarigione biochimica a seguito dell'intervento chirurgico.

Inoltre, 5 scintigrafie mostravano una captazione tardiva normale bilaterale, fornendo una risposta non utile ai fini decisionali-terapeutici nel 36 % dei casi.

#### *Comparazione tra AVS e scintigrafia surrenalica*

Di tutti i pazienti operati, soltanto 5 sono stati sottoposti sia a scintigrafia surrenalica che ad AVS (Tab.5).

Alla luce dei dosaggi biochimici successivi all'intervento, 4/5 delle scintigrafie sono risultate fuorvianti o inutili mentre soltanto 1/5 cateterismo non ha fornito una diagnosi corretta poiché è risultato non selettivo.

N° PAZIENTI	SCINTIGRAFIA	AVS	TIPO DI SECREZIONE
1	Iperplasia Bilaterale	Lateralizzazione	Monolaterale
3	Captazione Normale	Lateralizzazione	Monolaterale
1	Iperplasia Bilaterale	Non selettivo	Bilaterale

Tab. 8 Confronto tra scintigrafia surrenalica, AVS e sottotipo reale di iperaldosteronismo primario nei 5 pazienti che si sono sottoposti ad entrambe le metodiche.

### ***Caratteristiche basali dei 58 pazienti con malattia monolaterale sottoposti a surrenectomia***

I 58 pazienti che non hanno presentato recidiva o persistenza nel tempo di iperaldosteronismo primario in cui, pertanto, era stata diagnosticata correttamente la secrezione autonoma lateralizzata, erano 38 femmine e 20 maschi, avevano un'età media di anni  $46,8 \pm 1,5$  ES e presentavano una storia di ipertensione della durata media di anni  $7,4 \pm 0,8$  ES con valori medi di pressione arteriosa clinica 155/97 mmHg (PAS  $154,6 \pm 2,4$  ES, PAD  $96,8 \pm 1,6$  ES) . Per le caratteristiche dei parametri raccolti (demografici, ormonali, cardiovascolari, metabolici) si rimanda alle tabelle 9-13.

Per quanto riguarda il danno d'organo subclinico, sette pazienti presentavano una retinopatia ipertensiva di I grado; il 74% presentava ipertrofia ventricolare (n=28 di 38 pazienti con referto ecocardiografico disponibile); dei 36 pazienti di cui abbiamo raccolto lo spessore medio intimale carotideo, 12 (33%) presentavano un ispessimento ( $0,9 \leq \text{spessore} \leq 1,2$ ) e 10 presentavano evidenza di ateromasia carotidea, mentre i restanti 14 (39%) avevano uno spessore medio intimale nella norma ( $<0,9$  mm).

Per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari, all'anamnesi tre pazienti presentavano storia di ictus (di cui 1 emorragico e 2 ischemici ) e una encefalopatia vascolare multinfartuale documentata mediante RMN, 1 paziente presentava storia di TIA.

Nei sei mesi precedenti l'intervento, soltanto 3 pazienti non hanno assunto alcun farmaco antipertensivo, 22 pazienti hanno assunto un solo farmaco antipertensivo e 33 pazienti hanno assunto più di 1 farmaco. Per la descrizione dettagliata del numero di farmaci assunti da ciascun paziente e dei tipi di farmaci utilizzati si rimanda alle tabelle di confronto tra la condizione basale e quella successiva all'intervento (tab.11, tab.12).

### *Follow-up dei 58 pazienti con malattia monolaterale sottoposti a surrenectomia*

Lo stesso protocollo dello studio preoperatorio è stato ripetuto, usando le medesime procedure, successivamente all'intervento di surrenectomia con un periodo medio ( $\pm$  ES) di follow-up di  $47,8 \pm 6,2$  mesi.

Come atteso, l'intervento chirurgico ha determinato un forte incremento della PRA ( $P < 0,0001$ ), una normalizzazione dell'ALD plasmatico ( $P < 0,0001$ ) ed un netto decremento del rapporto ALD/PRA ( $P < 0,0001$ ) (fig.24, tab.9).

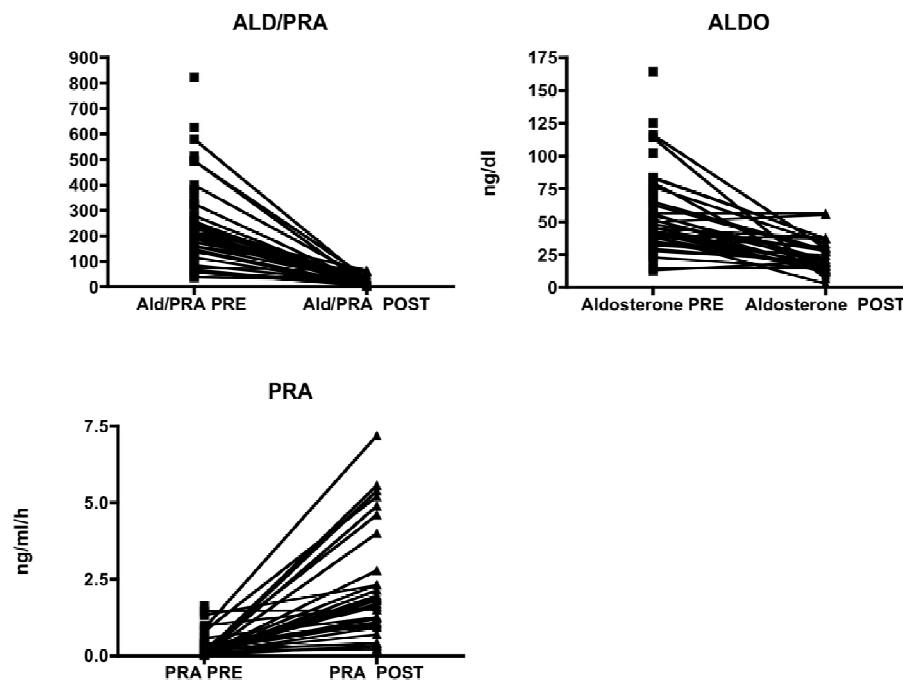


Fig. 24 Variazioni di PRA, ALD, ALD/PRA ratio al follow-up.

Dei 58 pazienti, soltanto 6 hanno effettuato i dosaggi di ALD e PRA nei giorni immediatamente successivi all'intervento, di cui 5 si sono normalizzati (con rapporto ALD/PRA <18 o meno) mentre 1 si è normalizzato a distanza di 8 mesi, nonostante la pressione arteriosa fosse rientrata nel range di normalità in assenza di terapia farmacologica.

L'intervento chirurgico ha determinato una riduzione netta della pressione arteriosa clinica sia sistolica ( $P<0,0001$ ) che diastolica ( $P<0,0001$ ) con una media di riduzione rispettivamente di -26,2 e -15,8 mmHg (fig.25, tab.9). La riduzione dei valori pressori era associata ad un decremento del numero di farmaci assunti: soltanto 19% dei pazienti continuava ad assumere una politerapia antipertensiva (vs il 58% dei basali) mentre il 47 % non assumeva più farmaci al momento del follow-up (vs 5% dei basali); Il rimanente 34% dei pazienti controllava adeguatamente la pressione arteriosa con l'utilizzo di un solo farmaco antipertensivo (tab.12, tab.13). Considerando i cut-off scelti per la valutazione del follow-up, il 38 % dei pazienti era guarito ( $n=38\%$ ), mostrando una normalizzazione pressoria in assenza di terapia farmacologica, il 50% mostrava un marcato miglioramento ( $n=29$ ) ed il 7% dei pazienti ( $n=4$ ) un lieve miglioramento; soltanto 3 pazienti non hanno subito alcun miglioramento a seguito del trattamento chirurgico nonostante la normalizzazione dei valori di ALD, PRA e delle risposte ai test di conferma per la diagnosi di PA (test al captopril, test al carico salino) (fig.25, tab.14).

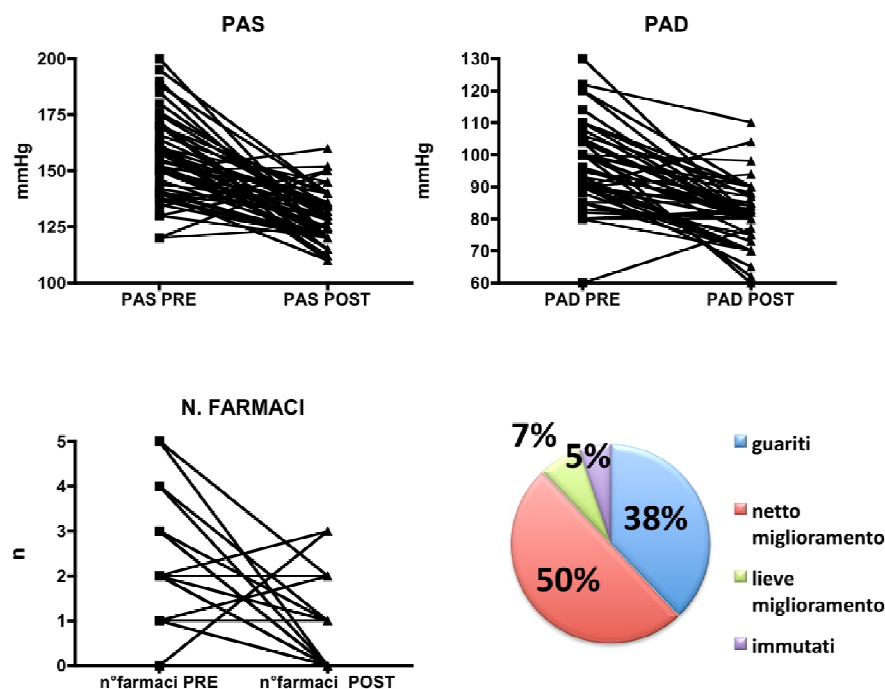


Fig. 25 Variazioni della pressione arteriosa sistolica, pressione arteriosa diastolica, numero di farmaci assunti e outcomes dei valori di pressione arteriosa al follow up.

A seguito della surrenectomia, i valori di potassiemia sono aumentati, normalizzandosi in tutti i pazienti ( $P < 0,0001$ ) (tab.9).

La massa ventricolare sinistra e la massa ventricolare sinistra indicizzata per l'altezza si sono ridotte significativamente a seguito dell'intervento chirurgico (rispettivamente  $P < 0,0004$  e  $P < 0,005$ ), con una media delle differenze rispettivamente di  $-22,9 \text{ g/m}^2$  e di  $-8 \text{ g/m}^{2.7}$ . In condizioni basali il 74% dei pazienti aveva una ipertrofia ventricolare sinistra mentre al follow-up la percentuale era scesa al 38%. In particolare, considerando soltanto i pazienti che erano stati sottoposti ad una ecocardiografia sia in condizioni basali sia al follow-up, il numero di ipertrofie ventricolari si era ridotto del 45% ( $n=9$  su 20 ipertrofie in condizioni basali) (fig.26, fig.27, tab.11).

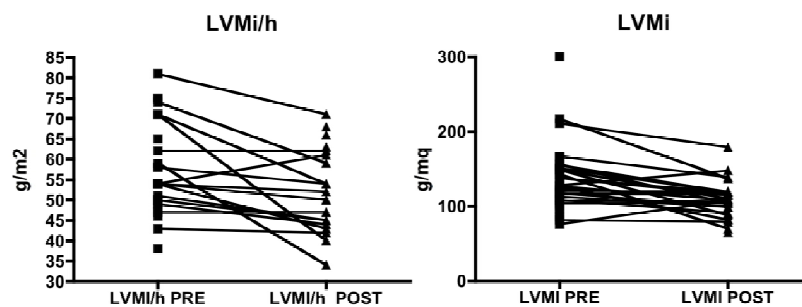


Fig. 26 Variazioni della massa ventricolare sinistra e della massa ventricolare sinistra indicizzata al follow-up.

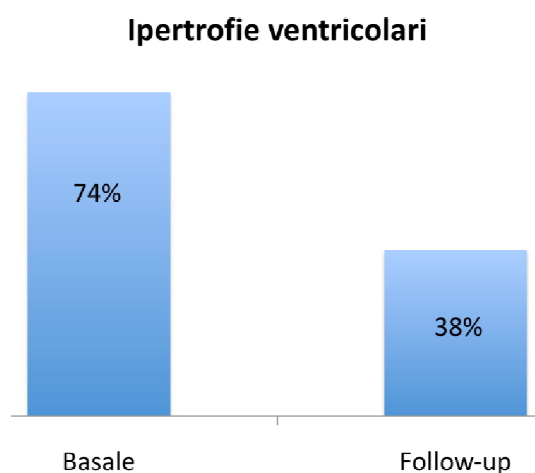


Fig. 27 Percentuale di ipertrofia ventricolare sinistra in condizioni basali e al follow-up

Il trattamento chirurgico è stato, inoltre, associato ad una riduzione significativa del diametro telediastolico ventricolare ( $P < 0,0012$ ), della parete posteriore ( $P < 0,008$ ) e del setto interventricolare ( $P < 0,03$ ). Nell'analisi statistica della riduzione del diametro telediastolico ventricolare si è scelto di eliminare i parametri ecocardiografici di un paziente che, probabilmente a causa un errore metodologico, si comportava da statistical outlayer (fig.28, fig.29, tab.11). Le dimensioni dell'atrio sinistro e lo spessore medio intinale carotideo rientravano nel range di normalità in condizioni basali e non sono cambiate a seguito dell'intervento chirurgico (fig.29, tab.11).

Come atteso, i parametri metabolici non si sono modificati (tab.10).

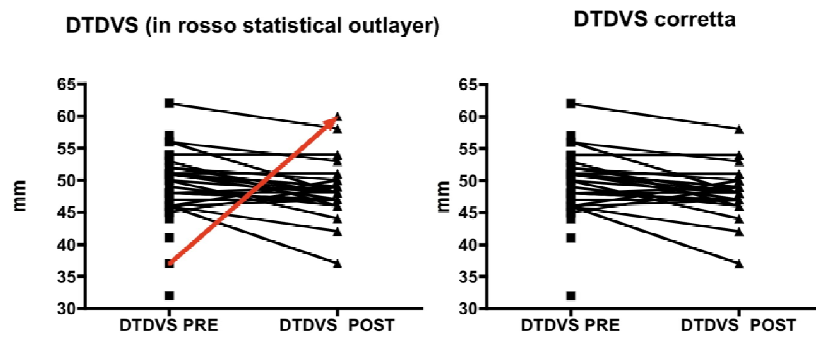


Fig. 28 Variazioni del diametro ventricolare sinistro telediastolico (in rosso è evidenziato lo statistical outlayer che è stato eliminato dall'analisi statistica)

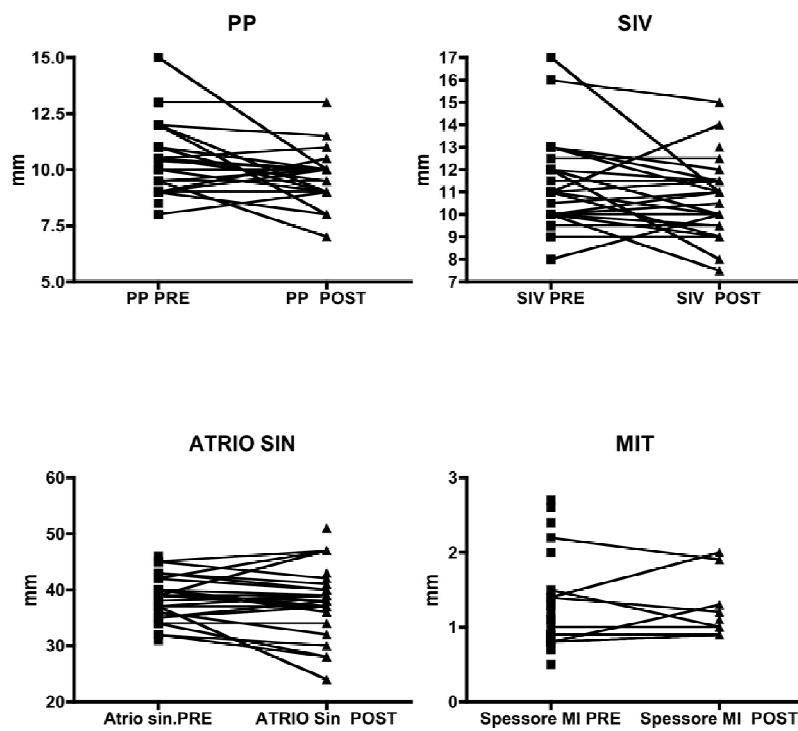


Fig. 29 Variazioni di PP, SIV, Atrio sinistro, spessore medio intinale carotideo al follow-up.

Per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari presentatisi durante il periodo di follow-up, una paziente di 65 anni ha presentato un infarto del miocardio acuto dopo 50 mesi dall'intervento, 1 paziente di anni 52 ha avuto un peggioramento della funzione renale mostrando una insufficienza renale cronica al III stadio a distanza di 32 mesi dall'intervento; inoltre, 2 pazienti di 62 e 69 anni, senza precedenti anamnestici preoperatori, hanno presentato un ICTUS mentre, dei 4 pazienti che presentavano all'anamnesi preoperatoria patologia cerebrovascolare (encefalopatie vascolari ipertensive, ictus e episodi di TIA), 1 solo paziente ha presentato un nuovo episodio di ictus.

	Basale	Dopo Chirurgia	Media delle differenze	P<
N. FARMACI $\pm$ ES	1,84 $\pm$ 0,14	0,75 $\pm$ 0,12	1,07	0,0001
BMI, kg/m <sup>2</sup> $\pm$ ES	26,2 $\pm$ 0,9	28,31 $\pm$ 0,9		NS
PAS, mmHg $\pm$ ES	154,6 $\pm$ 2,4	128 $\pm$ 1,5	-26,2	0,0001
PAD, mmHg $\pm$ ES	96,8 $\pm$ 1,6	81,1 $\pm$ 1,2	-15,8	0,0001
PRA, ng/ml/h $\pm$ ES	0,28 $\pm$ 0,05	2,14 $\pm$ 0,32	1,85	0,0001
ALD plasmatico, ng/ml $\pm$ ES	53,6 $\pm$ 3,8	23,1 $\pm$ 2,1	-27,4	0,0001
ALD/PRA ratio $\pm$ ES	575,6 $\pm$ 143,1	19,5 $\pm$ 3,1		0,0121
ALD/PRA ratio * $\pm$ ES	224,4 $\pm$ 20,9	19,4 $\pm$ 3,0		0,0001
Test al Captopril (ALD a 4h) ng/dl	41,9 $\pm$ 3,3	12,9 $\pm$ 1,7		0,0008
Test al carico salino (ALD a 2h) ng/dl	42,5 $\pm$ 5,6	5,0 $\pm$ 0,8		0,0047
K plasmatico, mEq/l $\pm$ ES	3,01 $\pm$ 0,08	4,3 $\pm$ 0,1	1,3	0,0001
Na Urinario, mEq/24 h $\pm$ ES	85,0 $\pm$ 9,7	126,8 $\pm$ 14	42,1	NS

Tab. 9 Dati demografici, ormonali, cardiovascolari e metabolici in condizioni basali e al follow-up. Tutti i valori sono espressi come media  $\pm$  ES.

\*arrotondamento a 0,2 per valori di PRA inferiori



	Basale	Dopo chirurgia	P<
Glicemia, mg/dl	92,4 ± 2,4	94,5 ± 3,2	NS
Colesterolo Totale mg/dl	190,2 ± 4,2	190,6 ± 5,0	NS
Colesterolo HDL mg/dl	53,5 ± 2,0	54,5 ± 2,6	NS
Colesterolo LDL mg/dl	118,0 ± 4,6	114,7 ± 4,7	NS
Trigliceridi, mg/dl	107,4 ± 9,6	113,5 ± 9,5	NS

Tab. 10 Parametri metabolici in condizioni basali e al follow-up. Tutti i valori sono espressi come media ± ES

	Basale	Dopo chirurgia	Media delle differenze	P<
DTDVS *, mm	49,4 ± 0,7	48,4 ± 0,7	2,00	0,0012
LV massa, g/m <sup>2</sup>	132,9 ± 6,8	108 ± 4	22,88	0,0004
LV massa/ h <sup>2.7</sup>	57,8 ± 2,4	51,4 ± 2,3	8,1	0,0051
PPd mm	10,27 ± 0,20	9,69 ± 0,2	0,77	0,0080
SIVd, mm	10,89 ± 0,26	10,67 ± 0,28	0,74	0,0291
ATRIO sin , mm	37,98 ± 0,54	38,03 ± 1,00		NS
IMT carotideo, mm	1,14 ± 0,09	1,08 ± 0,08		NS

Tab. 11 Dati cardiovascolari basali, al follow-up e media delle differenze ottenute a seguito della surrenectomia. Tutti i sono espressi come media ± ES

\* con esclusione di uno statistical outlayer

N° FARMACI ASSUNTI	N° PAZIENTI Basale	N° PAZIENTI Dopo Chirurgia	P<
N ° farmaci (n ± ES)	1,84 ± 0,14	0,75 ± 0,12	0,0001
0	3 (5%)	27 (47%)	
1	21 (37%)	20 (34%)	
2	21 (37%)	8 (14%)	
3	8 (14%)	3 (5%)	
4	2 (3,5%)	0	
5	2 (3,5%)	0	
N.D.	1		

Tab. 12 Confronto tra il numero di farmaci assunti in condizioni basali ed al follow-up

FARMACI	N° PAZIENTI Basale	N° PAZIENTI Dopo chirurgia
Ca-antagonisti, n	33	18
ACE inibitori, n	9	3
AT1- antagonisti, n	7	12
β-bloccanti, n	8	5
α – bloccanti, n	5	2
Diuretici, n	9	6
Antialdosteronici, n	27	0
N ° farmaci (n ± ES)	1,84 ± 0,14	0,75 ± 0,12

Tab. 13 Farmaci antipertensivi assunti in condizioni basali e al follow-up.

	N° PAZIENTI	%
Cura	22	37 %
Marcato Miglioramento	29	50 %
Lieve Miglioramento	4	7 %
Nessun Miglioramento	3	5 %

Tab. 14 Outcomes dei valori pressori al follow-up.

### ***Pazienti con persistenza/recidiva di iperaldosteronismo primario dopo surrenectomia***

Di 70 pazienti che si sono sottoposti a surrenectomia, 12 non hanno mostrato guarigione dall'iperaldosteronismo primario (tab.15). In particolare, due di questi pazienti sono stati indirizzati all'intervento chirurgico consapevolmente, seppur in maniera non del tutto corretta, scegliendo di togliere il surrene che presentava un ingrandimento maggiore, nonostante cioè si fosse posta diagnosi preoperatoria di BAH grazie alla scintigrafia surrenalica, con lo scopo di controllarne meglio il profilo pressorio.

In totale, considerando la mancata guarigione dimostrata al follow-up dalla persistenza di

elevati livelli di ALD e PRA soppressa, sono pertanto stati indirizzati erroneamente all'intervento chirurgico 10/70 pazienti (14%).

Di questi 10 pazienti, 6 avevano effettuato soltanto lo studio di imaging mediante TC e/o RM; 5/6 di questi pazienti mostravano un processo espansivo a carico di un solo surrene (monolaterale) mentre 1 paziente mostrava processi espansivi a carico di entrambi i surreni e si è optato per togliere quello più grosso. Per quanto riguarda il profilo biochimico, 5/6 hanno mostrato una persistenza di iperaldosteronismo primario, indice di una mancata diagnosi preoperatoria di secrezione bilaterale, mentre soltanto 1/6 ha presentato una guarigione successiva alla surrenectomia e una ripresentazione della malattia a distanza di tempo.

I pazienti che sono stati sottoposti a scintigrafia surrenalica e/o AVS ad integrazione dello studio di imaging sono stati 4/10: 3 presentavano evidenza di malattia monolaterale alla TC e soltanto 1 mostrava processi espansivi a carico di entrambi i surreni; di questi quattro, 1 ha effettuato una scintigrafia surrenalica che mostrava una captazione precoce lateralizzata e che sembrava supportata anche dal referto anatomopatologico di adenoma ma i dosaggi ormonali hanno mostrato una persistenza di iperaldosteronismo primario, ad indicare la secrezione autonoma di aldosterone bilaterale non riconosciuto alla scintigrafia; i rimanenti 3 pazienti hanno effettuato l'AVS che è risultato non selettivo per mancato incannulamento della vena surrenalica destra. Tutti questi pazienti hanno mostrato una persistenza dello stato di iperaldosteronismo primario.

Età		PAS/PAD	FAR MACI	TC	RMN	SCINTI GRAFI A	AVS	ANATOMIA PATOLOGICA	Persistenz a/Riprese ntazione
48	F	170/100	2	Monolat.				Adenoma	P
55	M	138/88	2	Monolat.				Iperp.Nod.	P
47	M	150/85	3	Monolat.	Monolat.			Iperplasia	P
40	M	148/95	1	Monolat.				Adenoma	R
40	M	142/100	2	Monolat.				Lipoma	P
47	F	136/86	2	Bilat.				Mielolipom.	P
65	M	126/82	2	Monolat.			N.S.	Iperp. Nod.	P
62	M	150/100	2	Monolat.		LAT.		Adenoma	P
49	M	148/102	2	Monolat.			N.S.	Iperplasia	P
30	M	151/94	2	Bilat.	Monolat.		N.S.	Adenoma	-
46 *	M	150/88	4	Monolat.	Monolat.	BAH	N.S	Iperp. Nod.	P
55*	M	140/94	2	Bilat.		BAH		Adenoma	P

Tab. 15 Parametri principali, TC, RM, scintigrafia surrenalica, cateterismo delle vene surrenali, referto anatomopatologico dei 12 pazienti che non hanno mostrato guarigione dallo stato di iperaldosteronismo primario. P = persistenza di PA; R = ripresentazione della malattia nel surrene controlaterale a distanza di tempo.

N.S. = non selettivo

\* Paziente sottoposto a surrenectomia del surrene che presentava la massa di maggiori dimensioni con lo scopo di controllare meglio il profilo pressorio.

### ***Complicanze chirurgiche***

Considerando tutti i 93 interventi di surrenectomia eseguiti, 3 pazienti hanno subito almeno una complicanza chirurgica: 1 paziente ha presentato un ematoma della loggia surrenalica e della parete addominale che è stato attribuito alla inadeguata sospensione della terapia antiaggregante (meno di 7 giorni precedenti l'intervento) e, in parte, ad una possibile mobilizzazione di una clip emostatica; 1 paziente ha presentato una flebotrombosi degli arti inferiori; 1 paziente ha presentato un episodio acuto di fibrillazione atriale durante l'intervento che è stato trattato con cordarone ed è stato successivamente ricoverato in UTI

per 6 giorni di degenza postoperatori; inoltre, lo stesso paziente due giorni dopo la dimissione ospedaliera si è presentato al pronto soccorso a causa di una occlusione intestinale che è stata trattata conservativamente;

### ***Revisione degli esami istologici***

Tutti gli istologici sono stati ricontrollati e le diagnosi iniziali sono state confermate. Considerando i 58 esami istologici dei surreni appartenenti ai pazienti che sono guariti dall'iperaldosteronismo primario (tab.16) e che, quindi, rappresentano i sottotipi possibili delle forme chirurgiche di iperaldosteronismo primario, gli adenomi rappresentavano l'84,5% (n=49), le iperplasie della corticale l'8,6% (n=5) mentre le iperplasie nodulari il 5,2%(n=3). Gli adenomi avevano un diametro massimo medio di 2,3 cm ( $\pm$  0,2 ES) con un range di 0,3-10 cm.

Particolare attenzione è stata posta nel riesaminare l'istologico di una paziente di anni 61 che presentava diagnosi istologica di mielolipoma (con diametro di 10 cm) nonostante l'intervento fosse risultato curativo (da una pressione arteriosa di 158/88 in triplice terapia con calcio antagonista, sartanico e diuretico la paziente era passata ad una pressione arteriosa di 115/70 in terapia con calcio-antagonista e normalizzazione dei livelli di aldosterone plasmatico in risposta al test al captopril, mantenutasi anche a distanza di 70 mesi). Tuttavia, la revisione istologica non ha evidenziato aree di iperplasia della corticale o adenomatose sia nell'ambito del mielolipoma (nell'esclusione di una adenoma con aree di degenerazione mielolipomatosa, descritto sporadicamente in letteratura) che in tutto il

parenchima surrenale collaterale.

Dei 12 referti anatomopatologici appartenenti ai pazienti che, alla luce della mancata guarigione biochimica, presentavano patologia bilaterale 2 erano iperplasie semplici della corticale, 3 erano iperplasie nodulari della corticale, 5 erano adenomi della corticale, 1 era lipoma ed 1 era mielolipoma (tab.17).

	%	N°
Adenoma della corticale	84,5 %	49
Iperplasie della corticale	8,6 %	5
Iperplasie nodulari della corticale	5,2 %	3
Mielolipomi		1

Tab. 16 Sottotipi delle forme monolaterali di iperaldosteronismo primario (referti anatomopatologici dei 58 pazienti guariti dopo surrenectomia)

	%	N°
Adenoma della corticale	42%	5
Iperplasie (diffuse e nodulari)	42%	5
Altro: Mielolipoma, Lipoma	16%	2

Tab. 17 Referti anatomopatologici dei surreni dei 12 pazienti che non hanno mostrato guarigione da PA dopo surrenectomia.

### ***Confronto tra il trattamento medico e il trattamento chirurgico***

#### *I) Caratteristiche basali dei pazienti con iperaldosteronismo primario sottoposti a surrenectomia e dei pazienti affetti da malattia bilaterale del surrene.*

Abbiamo confrontato i dati dei pazienti sottoposti a surrenectomia presso il nostro Dipartimento con diagnosi preoperatoria di lato corretta con quelli dei pazienti afferenti al Centro Ipertensione dell'Università di Pisa ed affetti da iperaldosteronismo primario sostenuto da una secrezione bilaterale che non sono stati candidati all'intervento chirurgico. Si deve considerare che, per quanto riguarda il confronto dei valori pressori, soltanto 30 dei 58 pazienti operati possono essere confrontati con quelli non operati. Infatti, dei nostri 58 pazienti con malattia monolaterale, 28 pazienti assumevano una terapia antipertensiva comprendente anche un antialdosteronico al momento della misurazione della pressione arteriosa clinica precedente l'intervento chirurgico (di questi, tutti hanno assunto l'antialdosteronico per non oltre i 4 mesi precedenti). Questo avrebbe potuto inficiare il risultato del confronto tra le pressioni arteriose dei due gruppi ed è stato corretto escludendo dall'analisi statistica i 28 pazienti sotto terapia con antialdosteronici. Tuttavia, la valutazione degli altri parametri ormonali, metabolici e cardiovascolari è stata effettuata sia in un periodo precedente l'introduzione dell'antialdosteronico (perché precedente alla diagnosi di iperaldosteronismo primario) che in wash out adeguato da ogni farmaco antipertensivo (con l'eccezione di quei pazienti che, a causa degli elevati valori pressori, hanno necessitato di mantenere o un calcio-antagonista o un alfa litico). Pertanto, i pazienti che hanno assunto un antialdosteronico precedentemente l'intervento, anche in considerazione del breve periodo di utilizzo, sono stati considerati nel confronto di tutti gli

altri parametri.

I pazienti con BAH erano più anziani ( $p<0,01$ ) ma non mostravano una durata dell'ipertensione nota significativamente superiore a quella dei pazienti sottoposti a surrenectomia. Anche i valori di pressione arteriosa clinica sia diastolici che sistolici non sono risultati differire tra i due gruppi di pazienti, così come il numero di farmaci utilizzati nella terapia antipertensiva. Tra i due gruppi di pazienti, è stata osservata una differenza di genere: i pazienti con malattia monolaterale erano, in accordo con quanto descritto in letteratura, in maggioranza donne mentre quelli con malattia bilaterale erano prevalentemente maschi (Tab.18).

Per quanto riguarda i parametri valutati come screening dell'iperaldosteronismo primario (tab.18), PRA, ALD, ALD/PRA ratio, test al Captopril e la sodiuria nelle 24 ore risultavano paragonabili in entrambi i gruppi ad eccezione della potassiemia che si rivelava più bassa nei pazienti surrenectomizzati ( $P<0,04$ ), così come i livelli di aldosterone plasmatico a due ore nel test del carico salino risultavano nettamente superiori nei pazienti operati ( $42,4 \pm 5,6$  vs  $17,4 \pm 2$  ng/dl ,  $P<0,004$ ). I parametri metabolici (tab.19) sono risultati sovrapponibili nei due gruppi ma i pazienti con malattia chirurgicamente trattabile presentavano un valore medio di BMI inferiore ( $P<0,005$ ) ed un valore di colesterolo HDL lievemente superiore ( $P<0,04$ ).

Nei pazienti con BAH le dimensioni diastoliche del ventricolo sinistro, le dimensioni dell'atrio sinistro, la massa ventricolare indicizzata per l'altezza e l'IMT carotideo erano significativamente più alte che nei pazienti con malattia monolaterale ( $P<0,002$ ,  $P<0,013$  e  $P<0,038$ ), probabilmente in relazione alla maggiore età. I valori di massa ventricolare sinistra, parete posteriore e setto interventricolare non differivano in maniera significativa nei due gruppi, così come la percentuale dei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra ( 74



% nei pazienti chirurgici contro il 79 % dei pazienti con BAH) (tab.20).

	OPERATI	BAH	P<
GENERE	M=20=34,5% F=38=65,5%	M=32=78% F=9=22%	
ETA', anni (range)	46,8 ± 1,5 (20-75)	52,4 ± 1,5 (33-74)	0,0110
DURATA IPERT. (aa)	7,4 ± 0,8	8,4 ± 0,9	NS
PAS, mmHg ± ES	154,6 ± 3,1	156,1 ± 3,1	NS
PAD, mmHg ± ES	98,2 ± 1,7	96,3 ± 1,6	NS
N° FARMACI	1,84 ± 0,14	1,78 ± 0,17	NS
PRA, ng/ml/h ± ES	0,28 ± 0,05	0,31 ± 0,06	NS
ALD plasmatico, ng/ml ± ES	53,6 ± 3,8	66,7 ± 12,5	NS
ALD/PRA ratio ± ES	575,6 ± 143,1	411,5 ± 74,9	NS
Test al Captopril (ALD a 4h) ng/dl	41,9 ± 3,3	31,2 ± 4,3	NS
Test al carico salino (ALD a 2h) ng/dl (range)	42,5 ± 5,6 (12,3-125)	17,4 ± 2,0 (2,8-35,5)	0,0004
K plasmatico, mEq/l ± ES	3,01 ± 0,08	3,24 ± 0,06	0,0438
Na Ur, mEq/24 h ± ES	85,0 ± 9,7	73,6 ± 8,6	NS

Tab. 18 Confronto fra i valori medi (±ES) dei parametri demografici, ormonali, cardiovascolari, in condizioni basali, dei pazienti con malattia monolaterale surrenectomizzati e dei pazienti con BAH.

Nota: i valori di PAS e PAD si riferiscono ai pazienti operati non sottoposti precedentemente a terapia con antialdosteronici, tutti gli altri parametri considerano tutti i pazienti surrenectomizzati.

	OPERATI	BAH	P<
BMI, kg/m <sup>2</sup> ± ES	26,2 ± 0,9	29,5 ± 0,7	0,0054
Glicemia, mg/dl	92,4 ± 2,4	94,6 ± 2,0	NS
Colesterolo Totale mg/dl	190,2 ± 4,2	190,8 ± 4,7	NS
Colesterolo HDL mg/dl	53,5 ± 2,0	47,6 ± 2,1	0,0463
Colesterolo LDL mg/dl	118,0 ± 4,6	119,5 ± 4,3	NS
Trigliceridi, mg/dl	107,4 ± 9,6	123,6 ± 8,6	NS
Microalbuminuria	15,6 ± 4,2	19,4 ± 6,2	NS

Tab. 19 Confronto tra i parametri metabolici in condizioni basali dei pazienti con malattia monolaterale surrenectomizzati e dei pazienti con BAH.

	OPERATI	BAH	P<
DTDVS, mm	49,4 $\pm$ 0,7	52,6 $\pm$ 0,7	0,0018
LV massa, g/m <sup>2</sup>	132,9 $\pm$ 6,8	135,2 $\pm$ 4,5	NS
LV massa/ h <sup>2.7</sup>	57,79 $\pm$ 2,36	64,89 $\pm$ 2,40	0,00413
PPd mm	10,27 $\pm$ 0,20	10,5 $\pm$ 0,2	NS
SIVd, mm	10,89 $\pm$ 0,26	11,20 $\pm$ 0,28	NS
ATRIO sin , mm	37,98 $\pm$ 0,54	40,38 $\pm$ 0,80	0,0130
IMT carotideo, mm	1,14 $\pm$ 0.09	1,43 $\pm$ 0,10	0,038

Tab. 20 Confronto tra i valori medi ( $\pm$ ES) dei parametri ecocardiografici, in condizioni basali, tra pazienti con malattia monolaterale surrenectomizzati e quelli con iperplasia bilaterale.

## II) Follow-up dei due gruppi.

Abbiamo confrontato l'impatto del trattamento chirurgico con quello del trattamento medico nei due gruppi di pazienti. I pazienti con BAH sono stati trattati con terapia medica specifica mediante l'utilizzo di antagonisti dei recettori dell'aldosterone (spironolattone 50-200 mg/die), iniziando con un dosaggio di 50-100 mg/die e poi incrementando fino ad un massimo di 200 mg/die, al fine di raggiungere il target di controllo pressorio (<140/90 mmHg). In entrambi i gruppi si è fatto uso di altri farmaci antipertensivi, modificati secondo indicazione medica, al fine di mantenere la pressione arteriosa sempre al di sotto di 140/90 mmHg (tab.21).

Partendo da valori sovrapponibili, la pressione arteriosa sistolica clinica si è ridotta in entrambe le terapie ( $P<0,0001$  in entrambi i gruppi), in maniera sovrapponibile in termini

assoluti (fig.30, tab.23). Tuttavia, in termini percentuali, la riduzione è risultata più marcata ( $P<0,04$ ) nei pazienti sottoposti a surrenectomia ( $-15.8 \pm 1.7 \%$ ) rispetto a quelli con BAH ( $9.8 \pm 2.4 \%$ ). La pressione arteriosa diastolica basale era sovrapponibile tra i due gruppi ed ha registrato una riduzione sia a seguito del trattamento medico ( $P<0,001$ ) che chirurgico ( $P<0,0001$ ). Tuttavia, tale riduzione, sia in termini assoluti ( $P<0,008$ ) che percentuali ( $P<0,0073$ ) risultava essere più marcata nei pazienti sottoposti a surrenectomia (fig.31, tab.23).

In particolare, a seguito dell'intervento chirurgico, la riduzione dei valori pressori era anche associata ad un decremento del numero di farmaci utilizzati mentre nei pazienti in terapia medica era associata ad un'incrementata assunzione di farmaci antipertensivi (tab.21, tab.22, tab.23).

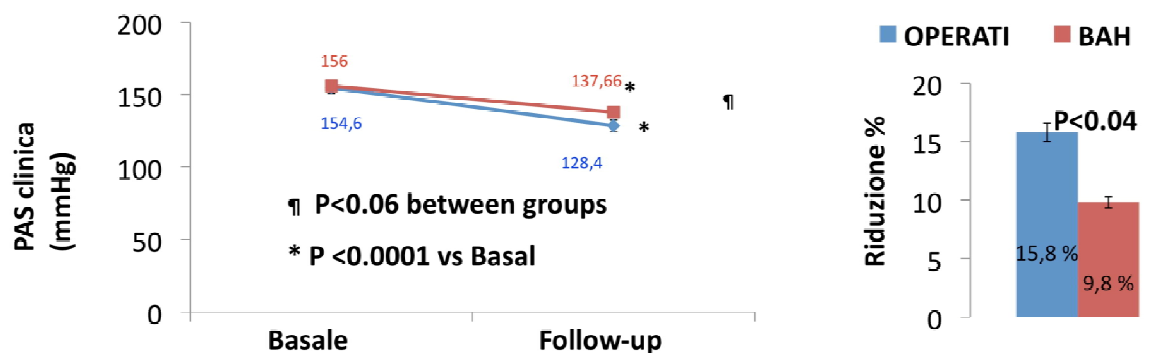


Fig. 30 Confronto tra le variazioni medie, assolute e percentuali, dei valori pressori sistolici, basali e al follow-up, nei pazienti con malattia monolaterale surrenectomizzati (blu) e nei pazienti con iperplasia surrenale bilaterale (Rosso)

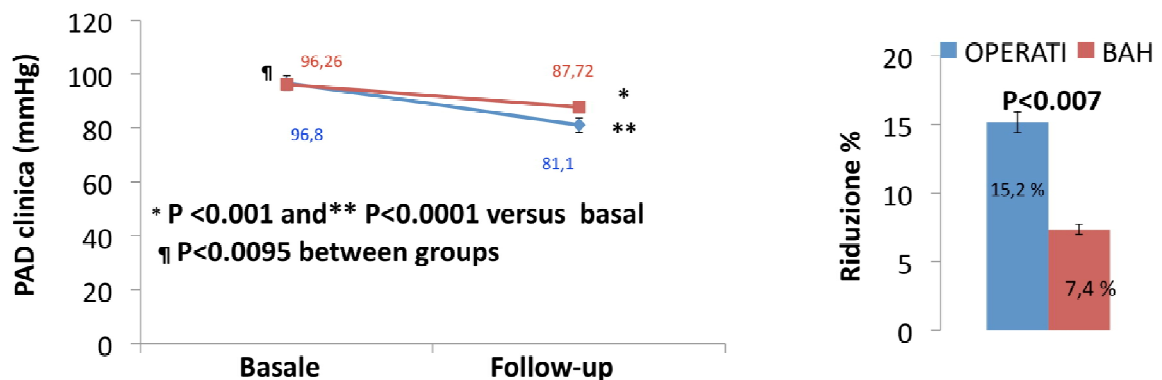


Fig. 31 Confronto tra le variazioni medie, assolute e percentuali, dei valori pressori diastolici, basali e al follow-up, nei pazienti con malattia monolaterale surrenectomizzati (blu) e nei pazienti con iperplasia surrenale bilaterale (rosso)

Considerando i cut off precedentemente descritti per la valutazione della pressione arteriosa clinica nel follow-up, dopo l'intervento chirurgico il 38% dei pazienti si poteva considerare curato mentre i restanti pazienti dimostravano di essere migliorati (50% marcato miglioramento, 7 % lieve miglioramento) con l'eccezione di 3 pazienti in cui la pressione arteriosa non si era modificata (ma che presentavano comunque una normalizzazione dell'ALD, della PRA e/o dei test di conferma). Nei pazienti con BAH, invece, c'era un marcato (47%) o lieve (17%) miglioramento pressorio, simile a quello osservato nei pazienti surrenectomizzati, mentre nel restante 36% dei casi la pressione arteriosa era rimasta sostanzialmente invariata, nonostante la terapia antipertensiva comprendesse più farmaci e comunque, in tutti i casi, anche antagonisti del recettore dell'aldosterone (fig.32).

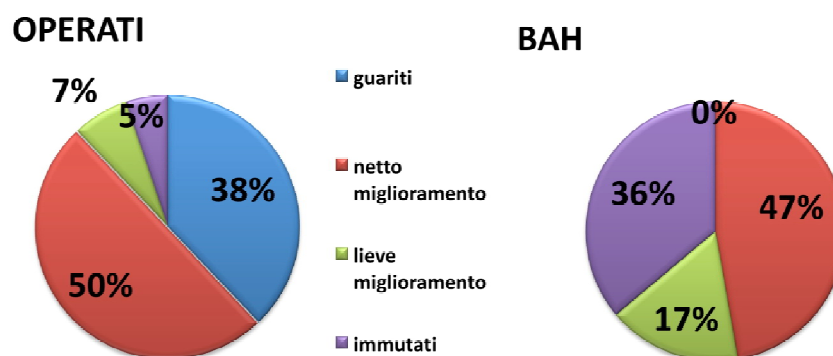


Fig. 32 Outcomes dei valori di pressione arteriosa clinica dopo surrenectomia (n=58) e terapia medica (n=41).

Un forte incremento della PRA è stato osservato sia dopo trattamento chirurgico ( $P<0,0001$ ) che dopo trattamento medico ( $P<0,003$ ), anche se l'incremento è risultato significativamente superiore dopo l'intervento chirurgico ( $P<0,0001$ ). La surrenectomia ha determinato una netta riduzione dell'ALD plasmatico ( $P<0,0001$ ) che è rimasto, invece, invariato dopo terapia medica. Di conseguenza la riduzione del rapporto ALD/PRA è risultata più marcata dopo l'intervento chirurgico ( $P<0,0001$ ) (fig.33, tab.23).

I livelli sierici di potassio si sono normalizzati del tutto a seguito di entrambe le procedure ma l'incremento è stato più marcato nei pazienti surrenectomizzati ( $P<0,0001$ ) che, peraltro, partivano da livelli lievemente più bassi ( $P<0,04$ ) (fig.33, tab.23).

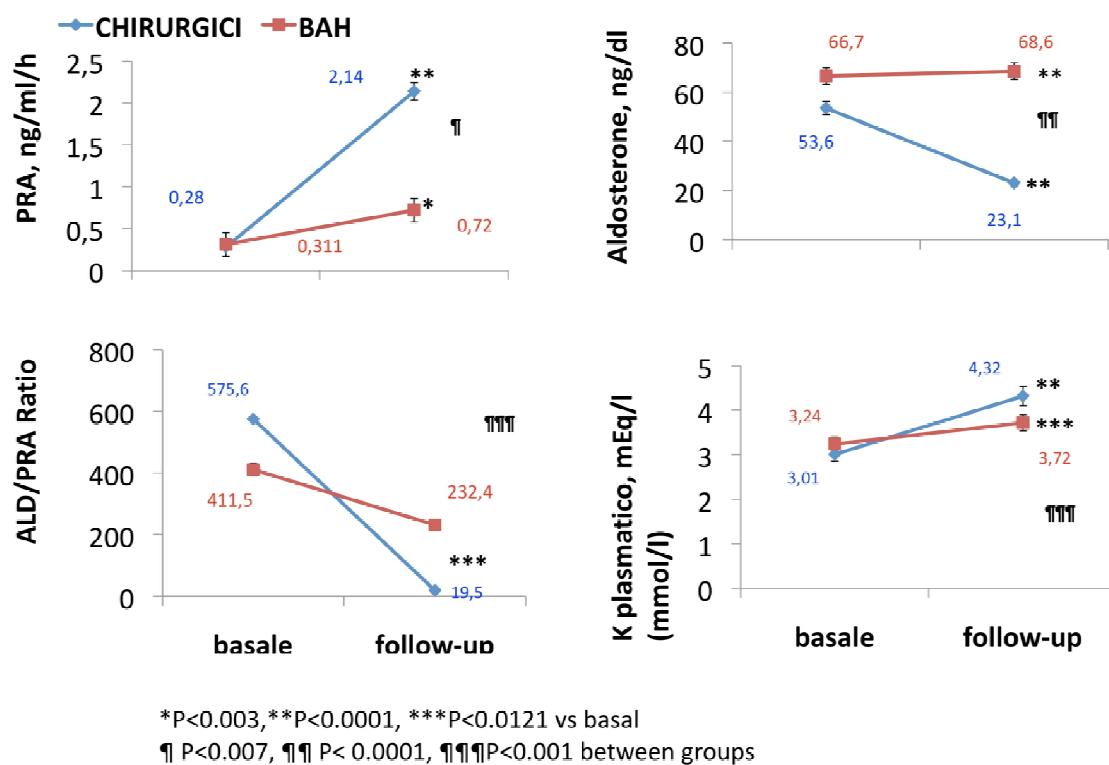


Fig. 33 Confronto tra i valori medi dei parametri ormonali e metabolici in condizioni basali ed al follow-up nei pazienti con malattia monolaterale del surrene e nei pazienti con iperplasia bilaterale del surrene.

La massa ventricolare sinistra si era ridotta significativamente dopo l'intervento chirurgico (LVMi  $P<0,0004$ ; LVMi/h  $P<0,005$ ), mentre restava invariata dopo terapia medica (fig. 34, tab.23). Le differenze tra le riduzioni percentuali al follow-up erano statisticamente significative tra i due gruppi (LVMi  $P<0,002$ ; LVMi/h  $P<0,01$ ) (fig.34, tab.24). Nei pazienti con malattia monolaterale, il trattamento chirurgico è stato associato ad una riduzione significativa di PP, SIV, DTDVs, senza variazioni nelle dimensioni dell'atrio sinistro (tab.23). Tutti questi parametri ecocardiografici sono invece rimasti immutati dopo terapia medica (tab.23) e le differenze tra i valori percentuali al follow-up sono risultate statisticamente significative tra i due gruppi ( $P<0,01$  o meno) (tab.24).

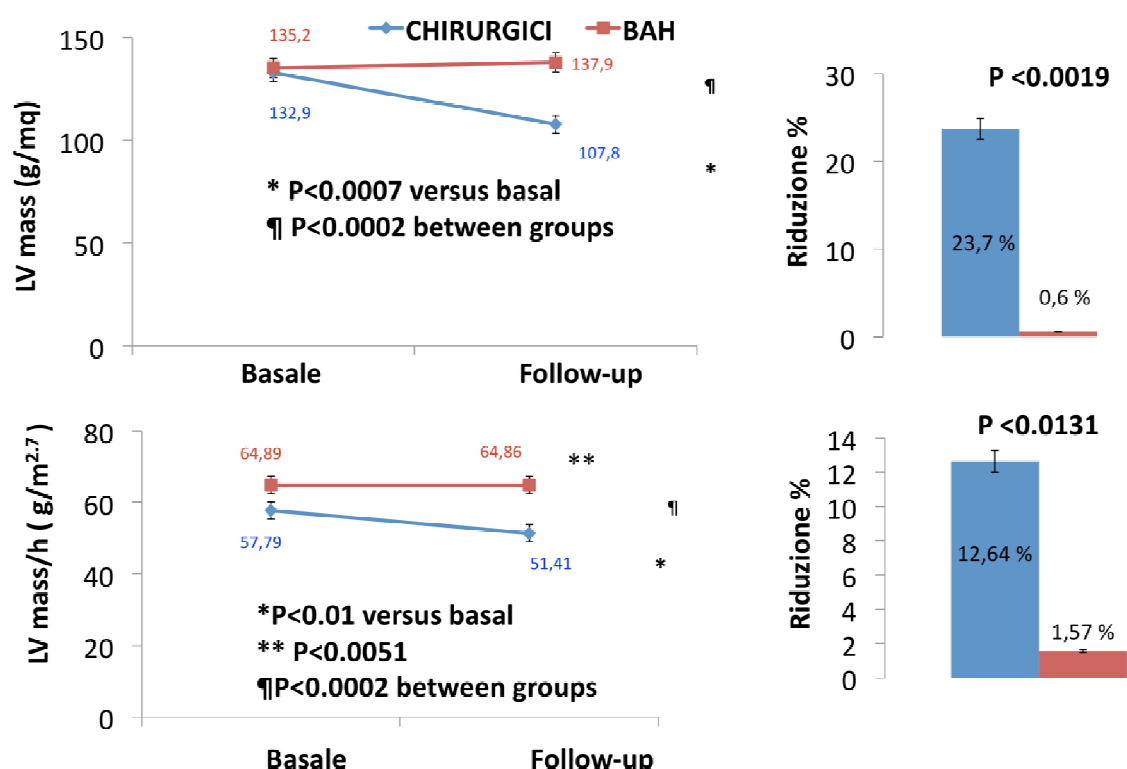


Fig. 34 Confronto tra la riduzione media, assoluta e percentuale, della massa ventricolare sinistra e della massa ventricolare sinistra indicizzata, sia basalmente che dopo follow-up, nei pazienti trattati chirurgicamente e nei pazienti con ipertrofia bilaterale

La percentuale dei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra in condizioni basali risultava

simile in entrambi i gruppi (74 % nei pazienti chirurgici, 79% nei BAH), mentre al follow-up è stata osservata una forte riduzione soltanto nei pazienti surrenectomizzati (fig.35), mostrando una normalizzazione del 45% delle ipertrofie ventricolari sinistre (tra i pazienti con BAH soltanto 1 ha mostrato una normalizzazione dell'ipertrofia ventricolare).

I valori dell'IMT carotideo sono rimasti invariati in entrambi i gruppi dopo il trattamento (pazienti surrenectomizzati:  $1,08 \pm 0,08$  vs  $1,14 \pm 0,09$  mm ; BAH:  $1,43 \pm 0,1$  vs  $1,62 \pm 0,12$ ). I parametri metabolici non si sono modificati sia dopo la farmacoterapia sia dopo il trattamento chirurgico delle forme monolaterali.

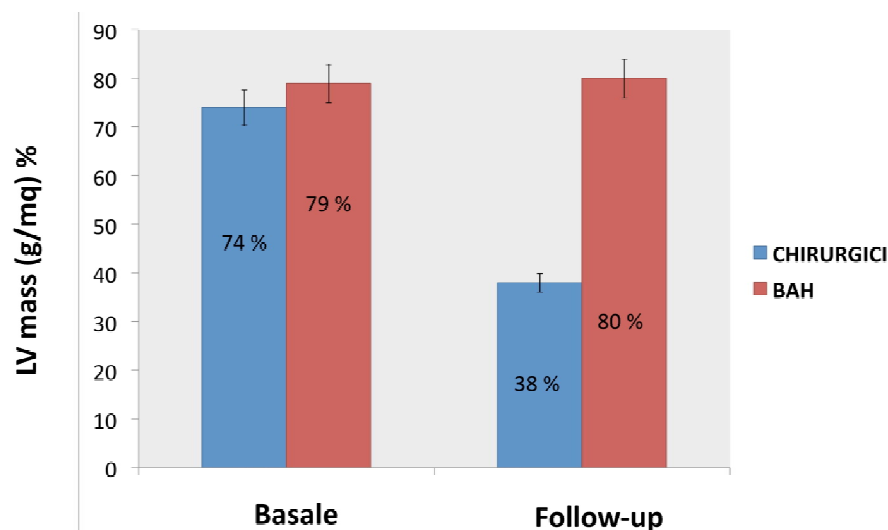


Fig. 35 Percentuale di ipertrofia ventricolare sinistra in condizioni basali e al follow-up nei pazienti con malattia monolaterale surrenectomizzati e nei pazienti con iperplasia surrenale bilaterale.

FARMACI	OPERATI Basale (n=57)	BAH Basale (n=41)	OPERATI Follow-Up (n=57)	BAH Follow-Up (n=41)
Ca-antagonisti, n	33	31	18	32
ACE inibitori, n	9	9	3	4
AT1- antagonisti, n	7	10	12	6
$\beta$ -bloccanti, n	8	2	5	1
$\alpha$ – bloccanti, n	5	7	2	4
Diuretici, n	9	10	6	2
Antialdosteronici, n	27	0	0	41
N ° farmaci (n $\pm$ ES)	1,84 $\pm$ 0,14	1,78 $\pm$ 0,17	0,75 $\pm$ 0,12 *	2,3 $\pm$ 0,16 **

Tab. 21 Confronto tra i farmaci assunti, in condizioni basali e al follow-up, nei pazienti con malattia monolaterale sottoposti a surrenectomia e nei pazienti con iperplasia bilaterale.

\*P< 0,0001 vs OPERATI basale

\*P<0,02 vs BAH basale

N° FARMACI ASSUNTI	OPERATI FOLLOW UP	BAH FOLLOW UP
0	47%	0%
1	34%	11 %
2	14%	63 %
3	5%	14 %
4	0	9 %
5	0	3 %
N ° farmaci (n $\pm$ ES)	0,75 $\pm$ 0,12	2,3 $\pm$ 0,16

Tab. 22 Confronto tra il numero di farmaci assunti, in condizioni basali e al follow-up, nei pazienti con malattia monolaterale sottoposti a surrenectomia e nei pazienti con iperplasia bilaterale.



	OPERATI: VARIAZIONE ASSOLUTA	BAH: VARIAZIONE ASSOLUTA	P<	OPERATI: VARIAZIONE %	BAH: VARIAZIONE %	P<
PAS	-26,2 ± 2,9	16,9 ± 4,2	NS	-15.8 ± 1.7	-9.8 ± 2.4	0,0402
PAD	-15,7 ± 1,7	-7,9 ± 2,5	0,0081	-15.2 ± 1.7	-7.4 ± 2.4	0,0073
PRA	+ 1.85 ± 0.31	+ 0.44 ± 0.15	0,0012	+2494 ± 678	+ 452 ± 182	0,0219
ALD	-27.4 ± 4.3	-6.0 ± 9.2	0,0215	- 46.5 ± 5.6	+ 18.3 ± 12.9	0,0001
ALD/PRA *	-186.6 ± 23.2	-45.96 ± 18.23	0,0001	- 85.6 ± 3.2	-26.5 ± 9.7	0.0001
K	+1.29 ± 0.13	+ 0.44 ± 0.11	0.0001	+ 47.4 ± 6.2	+ 14.1 ± 3.5	0.0001
N. FARMACI	-1.1 ± 0.2	+ 0.5 ± 0.2	0.0001			

Tab. 23 Confronto tra la riduzione media ( $\pm$ ES), assoluta e percentuale, dei valori di pressione arteriosa (sistolici e diastolici), PRA, ALD, ALDPRA ratio, potassio plasmatico e numero di farmaci assunti nei pazienti sottoposti a surrenectomia e in quelli sottoposti alla sola terapia medica.

\*arrotondando i valori di PRA<0,2 ng/ml/min a 0,2

	OPERATI Basale	OPERATI Dopo chirurgia	P<	BAH Basale	BAH Dopo terapia medica	P<
DTDVS, mm	49,4 ± 0,7	48,4 ± 0,7	0,0012	52,6 ± 0,7	52,9 ± 0,8	NS
LV massa, g/m <sup>2</sup>	132,9 ± 6,8	108 ± 4	0,0004	135,2 ± 4,5	137,9 ± 5,1	NS
LV massa/ h <sup>2.7</sup>	57,8 ± 2,4	51,4 ± 2,3	0,0051	64,9 ± 2,4	64,9 ± 2,6	NS
PPd mm	10,27 ± 0,20	9,69 ± 0,2	0,0080	10,5 ± 0,2	10,8 ± 0,4	NS
SIVd, mm	10,89 ± 0,26	10,67 ± 0,28	0,0291	11,2 ± 0,26	11,5 ± 0,31	NS
ATRIO sin , mm	37,98 ± 0,54	38,03 ± 1,00	NS	40,3 ± 0,8	41,4 ± 1,04	NS

Tab. 23 Parametri cardiaci nei pazienti sottoposti a surrenectomia e nei pazienti sottoposti a terapia medica, i condizioni basali e dopo trattamento.

	OPERATI Variazione assoluta	BAH Variazione assoluta	P<	OPERATI Variazione %	BAH Variazione %	P<
DTDVS	-2.00 ± 0.56	-0.06 ± 0.46	0,0125	-3.8 ± 1.1	+ 0.1 ± 0.9	0,0114
LVMi	-11.35 ± 4.02	-2.00 ± 3.53	NS	-23.7 ± 7.2	-0.6 ± 2.4	0,0019
LVMi/h	-8.06 ± 2.46	-1.33 ± 1.40	0,0203	-12.6 ± 3.7	-1.6 ± 2.2	0,0132
PPd	-0.77 ± 0.27	+ 0.22 ± 0.46	NS	-6.4 ± 2.3	+ 3.2 ± 4.2	0,0380
SIVd	-0.74 ± 0.32	+ 0.27 ± 0.28	0,0256	-5.3 ± 2.6	+ 3.2 ± 2.7	0,0300
ATRIO Sin	-1.11 ± 0.75	+ 0.63 ± 0.89	NS	-3.0 ± 2.0	+ 2.1 ± 2.2	NS

Tab. 24 Confronto tra le variazioni medie (±ES), assolute e percentuali, dei parametri ecocardiografici e dello spessore medio intimale carotideo, nei pazienti sottoposti a surrenectomia e in quelli sottoposti alla sola terapia medica.

## DISCUSSIONE

La nostra esperienza supporta la necessità di affiancare sempre alle tecniche di imaging (TC o RM) la dimostrazione della secrezione autonoma unilaterale dell'eccesso di aldosterone mediante cateterismo delle vene surrenali.

La tomografia computerizzata è risultata confondente, ai fini della scelta di un adeguato comportamento chirurgico, nel 18% dei pazienti sottoposti a surrenectomia. Il primo motivo di confondimento è dovuto al fatto che, a causa dell'alta prevalenza di incidentalomi non funzionanti, un paziente con iperaldosteronismo primario può mostrare un impegno bilaterale dei surreni nonostante la secrezione autonoma di aldosterone sia monolaterale (Young 2004, Magill 2001). Infatti, tra i soggetti suscettibili di trattamento chirurgico, 3 presentavano un processo espansivo a carico di entrambi i surreni mostrato alla TC ma, grazie ad una chiara lateralizzazione dimostrata all'AVS, sono stati sottoposti a surrenectomia ottenendo la guarigione. Inoltre, in considerazione del fatto che, dal 1992 al 2009, non tutti i pazienti con diagnosi di PA e con evidenza di impegno bilaterale alla TC o RM sono stati sottoposti a AVS, la percentuale dei pazienti suscettibili di intervento chirurgico è sicuramente più alta. Il secondo motivo di confondimento è dovuto al fatto che la TC può mostrare un impegno monolaterale in pazienti che in realtà presentano una secrezione autonoma di aldosterone bilaterale (Young 2004, Magill 2001). Infatti, 8 pazienti presentavano un ingrandimento o un adenoma surrenale monolaterale alla TC ma, alla luce della persistenza di valori patologici di ALD, PRA e dei test di conferma dopo la surrenectomia, erano affetti da BAH. Di questi pazienti, soltanto 3 avevano effettuato AVS che era risultato non selettivo a causa del mancato incannulamento della vena surrenale di

destra, e pertanto erano stati indirizzati all'intervento chirurgico soltanto sulla base dell'imaging. Tuttavia, si devono considerare tutti quei pazienti che non sono giunti alla nostra osservazione poiché, nonostante un impegno monolaterale alla TC/RM, è stata diagnosticata una secrezione autonoma bilaterale grazie al sampling delle vene surrenali o alla scintigrafia. Pertanto, anche la percentuale di questo secondo gruppo è sicuramente maggiore.

Con il cateterismo delle vene surrenali, invece, in tutti i casi in cui si è dimostrata una secrezione lateralizzata si è ottenuta la guarigione, sebbene la percentuale dei cateterismi riusciti (59%) sia risultata inferiore a quella descritta in letteratura (Young 2004, Magill 2001). Invece, a conferma delle ultime linee guida sull'iperaldosteronismo primario, l'accuratezza della scintigrafia surrenalica con  $^{131}\text{I}$ -metil-19-norcolesterolo è risultata inferiore rispetto al sampling delle vene surrenali, avendo posto una diagnosi corretta soltanto nel 43% dei casi (6/14). In primo luogo, la scintigrafia surrenale ha dimostrato una scarsa sensibilità: quasi il 40 % dei referti indicavano una captazione normale di entrambi i surreni in pazienti con PA, mancando di fornire una distinzione tra secrezione monolaterale e bilaterale. Inoltre, un paziente che presentava diagnosi di captazione precoce monolaterale è stato sottoposto a surrenectomia ma ha presentato una persistenza di PA, dimostrando come, a causa della scarsa sensibilità della metodica, anche una diagnosi di captazione lateralizzata non possa escludere del tutto una patologia bilaterale. Una ulteriore possibilità di errore della scintigrafia è quella di indicare una captazione precoce bilaterale in pazienti che presentano in realtà una malattia monolaterale. Infatti, in 2 dei nostri pazienti, nonostante presentassero una diagnosi scintigrafica di BAH, si è deciso di effettuare comunque l'intervento chirurgico che è poi risultato curativo: in un caso scegliendo il lato in base ad un criterio dimensionale, nell'altro poiché AVS indicava una chiara

lateralizzazione.

La maggiore accuratezza dell'AVS rispetto alla scintigrafia è ulteriormente supportata dai 5 pazienti che hanno fatto entrambi gli esami: 4/5 scintigrafie sono risultate fuorvianti o inutili a fronte di una diagnosi corretta di lateralizzazione all'AVS, mentre nel restante paziente il sampling delle vene surrenali non ha fornito indicazioni perché non selettivo.

Tuttavia, nonostante l'utilizzo di AVS, dobbiamo tenere conto del fatto che la malattia si può sviluppare in modo asincrono nei due surreni, anche a distanza di anni. Infatti, un paziente sottoposto a surrenectomia che presentava una evidenza di adenoma monolaterale alla TC, confermata poi all'anatomia patologica, ha mostrato una guarigione dall'iperaldosteronismo primario nei mesi successivi l'intervento salvo poi presentare una ripresentazione di malattia per interessamento del surrene residuo circa 4 anni dopo.

A riprova della necessità di effettuare AVS, tutti i 9 pazienti che hanno mostrato una persistenza di iperaldosteronismo primario a seguito della surrenectomia non erano stati studiati adeguatamente mediante AVS ed erano stati indirizzati all'intervento chirurgico soltanto sulla base dell'imaging, con l'eccezione di un paziente che mostrava una scintigrafia surrenale con captazione lateralizzata.

La revisione di tutti gli istologici ha confermato che gli adenomi secernenti aldosterone presentano un diametro medio di piccole dimensioni (2,3 cm) ed ha mostrato una prevalenza delle forme di iperplasia monolaterale del 13,8 %, superiore a quella descritta in letteratura (Young 2003b, Lim 2000, Young 2003a), evidenziando la necessità di porre attenzione ed eseguire AVS anche in quei pazienti che presentano una diagnosi di PA senza mostrare una nodularità a carico dei surreni.

Le dimensioni ridotte degli adenomi secernenti aldosterone rendono l'approccio

laparoscopico il gold standard nel trattamento chirurgico del morbo di Conn. Certamente l'approccio laparoscopico offre dei vantaggi indiscutibili grazie alla magnificazione delle immagini, ad un minimo trauma parietale, ad una rapida ripresa del paziente e ad un numero di complicanze minori rispetto al tradizionale approccio laparotomico, anche di quello lombotomico. Inoltre, la nostra esperienza di via transaddominale ci consente, in caso di necessità, di attuare la conversione senza dover cambiare la posizione del paziente.

Per quanto concerne il confronto tra gli effetti cardiovascolari ottenuti nei pazienti dopo trattamento chirurgico e dopo terapia medica, i nostri dati dimostrano come il trattamento chirurgico dell'iperaldosteronismo primario abbia un impatto più favorevole sul controllo della pressione arteriosa e sui parametri cardiovascolari rispetto alla terapia medica. Secondo recenti osservazioni (Lemarié 2008), infatti, l'ALD agirebbe sia attraverso un meccanismo genomico mediato dai recettori dei mineralcorticoidi volto al controllo del bilancio idro-elettrolitico, sia attraverso un meccanismo non genomico che induce l'attivazione di fattori di crescita e citochine proinfiammatorie. Questo secondo meccanismo di azione è responsabile dell'aumentato rischio cardiovascolare e cardiometabolico nei pazienti con PA, portando ad un rimodellamento vascolare, ipertrofia, infiammazione, apoptosi, adesione e migrazione cellulare in vari organi e apparati. Le nostre osservazioni supportano che il blocco farmacologico dei recettori dei mineralcorticoidi non previene completamente gli effetti negativi dell'ALD sul sistema cardiovascolare, a fronte di un approccio chirurgico che, attraverso la rimozione dell'eccesso di aldosterone, sembra prevenire anche questa seconda via fisiopatologica (Lemarié 2008).

Abbiamo osservato che tutti i pazienti sottoposti a surrenectomia, con l'eccezione di soli tre

soggetti (5%), hanno mostrato una guarigione o un miglioramento della pressione arteriosa tale da ottenere una riduzione del numero di farmaci antipertensivi assunti. In particolare, al follow up il 47 % dei pazienti non assumeva più terapia farmacologica mentre in tutti i restanti pazienti il numero di farmaci assunti si era ridotto. Al contrario, soltanto nei due terzi dei pazienti con BAH si era avuto un miglioramento del profilo pressorio mentre un terzo mostrava ancora valori pressori elevati; comunque, in tutti questi pazienti il numero di farmaci assunti era aumentato, anche in considerazione della somministrazione a basse dosi di antagonisti del recettore dell'ALD al fine di evitare i noti effetti collaterali, confermando che l'iperaldosteronismo primario è una forma di ipertensione tipicamente resistente. Di conseguenza, la normalizzazione dei livelli plasmatici di ALD mediante chirurgia ha effetti migliori sulla pressione arteriosa rispetto ai risultati ottenuti con il blocco dei recettori per i mineralcorticoidi attraverso antagonisti del recettore dell'ALD.

Una simile osservazione è stata ottenuta anche per i parametri cardiaci. Infatti, mentre nei pazienti sottoposti a surrenectomia si è osservato un miglioramento evidente della massa ventricolare sinistra, nel gruppo trattato farmacologicamente, nonostante una riduzione dei valori pressori arteriosi, la massa ventricolare sinistra è rimasta sostanzialmente invariata, così come tutti gli altri parametri cardiaci. Inoltre, ad eccezione di un solo soggetto, si è avuta la persistenza di ipertrofia ventricolare sinistra in tutti i pazienti trattati farmacologicamente mentre il 45 % delle ipertrofie ventricolari dei pazienti trattati chirurgicamente si sono normalizzate. Pertanto, è ipotizzabile che il blocco farmacologico dei recettori dei mineralcorticoidi, mantenendo elevati i livelli di aldosterone plasmatico, non impedisca una persistente azione negativa dell'ALD sugli organi bersaglio; questa azione negativa viene invece a mancare nei pazienti trattati chirurgicamente, in cui i livelli

plasmatici di ALD si normalizzano. Questa ipotesi è supportata dal fatto che, confrontando il follow-up dei pazienti trattati farmacologicamente che presentavano normalizzazione della pressione arteriosa con quello dei pazienti trattati farmacologicamente che ancora si mantenevano ipertesi, i livelli di ALD erano sovrapponibili e non vi era differenza nella riduzione (assoluta e percentuale) della massa cardiaca. Ciò suggerisce che la massa cardiaca fosse dipendente anche dall'ALD, oltre ad essere dipendente dalla pressione arteriosa. Inoltre, i pazienti che avevano mostrato una riduzione dei livelli plasmatici di ALD durante il periodo di follow-up mostravano anche un decremento della massa cardiaca. Comunque, è da considerare che il mancato miglioramento nei pazienti trattati farmacologicamente sia dovuto, oltre che agli effetti non genomici dell'ALD, anche all'età media più avanzata (52 vs 47 anni) ed al maggior coinvolgimento cardiaco di base.

I due gruppi erano abbastanza omogenei, anche se i pazienti con BAH avevano una età maggiore ed erano in maggioranza uomini, a differenza del gruppo degli operati in cui la maggioranza erano donne. L'età più avanzata riscontrata nei BAH è dovuta probabilmente al fatto che sono di solito meno sintomatici e la diagnosi è posta più tardivamente rispetto ai pazienti con adenoma secernente aldosterone.

In conclusione, l'iperaldosteronismo primario può avere cause molteplici e presenta indicazione chirurgica soltanto nel caso in cui sia sostenuto da una secrezione autonoma monolaterale di aldosterone. Pertanto, è necessario affiancare sempre il cateterismo delle vene surrenali alle tecniche di imaging al fine di diagnosticare correttamente il sottotipo di iperaldosteronismo primario, in quanto nelle forme monolaterali la surrenectomia non è solo meno costosa (Sywak 2002) rispetto alla terapia medica ma offre anche risultati migliori in termini di controllo pressorio e di danni d'organo.



## **ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI:**

ACR – aldosterone to cortisol ratio

APA – aldosterone producing adenoma, adenoma secernente aldosterone

ALD – aldosterone plasmatico

AVS – adrenal veins sampling, cateterismo delle vene surrenali

BAH – bilateral adrenal hyperplasia, iperplasia bilaterale

AT1 antagonisti – antagonisti del recettore dell'angiotensina II

DTDVs – diametro del ventricolo sinistro telediastolico

IMT – spessore medio intinale carotideo

LV – left ventricle, ventricolo sinistro

LVMi – massa ventricolare sinistra

LVMi/h – massa ventricolare sinistra indicizzata per l'altezza

MDC – mezzo di contrasto

PA – primary aldosteronism, iperaldosteronismo primario

PAD – pressione arteriosa diastolica

PAS – pressione arteriosa sistolica

PPd – spessore parietale posteriore diastolico

PRA – attività reninica plasmatica

RM – risonanza magnetica

SIVd – spessore diastolico del setto interventricolare

TC – tomografia computerizzata

## BIBLIOGRAFIA

- Agharazii M et al (2001) Captopril suppression versus salt loading in confirming primary aldosteronism. *Hypertension* 37 : 1440-1443
- Bendinelli C, Angeletti CA, Lucchi M, Bucciante P, Iaconi P, Miccoli P (1998) Adrenal masses in non-small cell lung carcinoma patients: is there any role for laparoscopic procedures? *J. Laparoscopic & Advanced Surgical Techniques* 8(3).
- Bernini G, Moretti A, Orlandini C, Berti P, Miccoli P, Bardini M et al. (2008) Plasma and urine aldosterone to plasma renin activity ratio in the diagnosis of primary aldosteronism. *J Hypertens* 26:981-8
- Blumenfeld JD *et al.* (1994) Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 121: 877-885
- Brilla CG *et al* (1990) Remodelling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 67:1355-1364
- Calhoun DA (2007) Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Pro. Hypertension* 50:447-450
- Carranza M.C. *et al* (1991) Decreased insulin receptor number and affinity in subcutaneous adipose tissue in a patient with primary hyperaldosteronism. *Rev. Clin. Esp.* 188: 414-417
- Castro OL et al (2002) Diagnostic value of the post-captopril test in primary aldosteronism. *Hypertension* 39:935-938
- Catena C. et al (2006) Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow up study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91 : 3457-3463
- Catena C. *et al* (2007) Relationship of plasma renin levels with renal function in patients with primary aldosteronism. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2:722-731
- Choyke PL (1998) From needles to numbers: can noninvasive imaging distinguish benign and malignant adrenal lesions? *World J Urol* 16: 29-34
- Conn JW (1955a) Presidential Address: primary aldosteronism. *J Lab Clin Med* 45:661, 1955
- Conn JW (1955b) Primary aldosteronism : progress report. *J Lab Clin Med* 45:312
- Conn JW *et al* (1965a) Normokaliemic primary aldosteronism. A detectable cause of curable “essential” hypertension. *JAMA* 193: 200-206

Conn JW *et al* (1965b) Clinical characteristic of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am. J. Surg.* 107:159-172

Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Crucitti P, and The ACC Italian Registry Study Group (1996): The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: Analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. *Surgery* 119:161-70

Doherty GM, Skogseid B (2001) *Surgical Endocrinology*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins

Dworkin L.D. *et al* (1984) Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with desoxycorticosterone-salt hypertension. *J Clin Invest.* 73: 1448-1461

European Society of Hypertension (2009) The 2009 Hypertension Guidelines

Fallo F *et al* (1997) Coexistence of aldosteronoma and contralateral nonfunctioning adrenal adenoma in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 10:476-478

Giacchetti G *et al* (2006) Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens* 24: 737-745

Giacchetti G *et al* (2007) Aldosterone as a key mediator of the cardiometabolic syndrome in primary aldosteronism: an observational study. *J Hypertens.* 25: 177-186

Giacchetti G *et al* (2008) Primary aldosteronism, a major form of low renin hypertension: from screening to diagnosis. *Trends Endocr Metab* 19:104-108

Goh BK *et al* (2007) Primary hyperaldosteronism secondary to unilateral adrenal hyperplasia: an unusual case of surgically correctable hypertension. A review of 30 Cases. *World J Surgery* 31:72-79

Gonzalez R *et al* (2004) Laparoscopic approach reduces likelihood of perioperative complications in patients undergoing adrenalectomy. *Am Surg* 70:668-674

Gordon RD *et al* (1993) Evidence that primary aldosteronism may not be uncommon: 12% incidence among antihypertensive drug trial volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 20: 296-298

Gordon RD (1995) Primary aldosteronism. *J endocrinol invest* 18:495-511

Guyton AC, Hall JE (2000), *Fisiologia Medica*, X edizione, Napoli, EdiSES

Hajjar and Kotchen TA (2003) Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United State, 1988-2000. *JAMA* 290: 199-206

- Hamlet SM *et al* (1985) Is aldosterone/renine ratio useful to screen a hypertensive population for primary aldosteronism? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 12:249-252
- Hogan MJ *et al* (1976) Location of aldosterone-producing adenomas with <sup>131</sup>I-19-norcholesterol. *N Eng J Med* 294 : 410-414
- Hollemberg N.K. (2004) Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int.* 66: 1-9
- Iaconi C (2002) La TC nello studio dell'adenoma di Conn: confronto con l'anatomia patologica in una serie di 32 pazienti operati. *Tesi di laurea, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Pisa*
- Iaconi P, Barlascini CO, Bernini G, Miccoli P. (1999) Adrenal-sparing surgery for pheochromocytoma *Br J Surg.* 1999 Nov;86(11):1481
- Iaconi P, Donatini G, Iaconi C, De Bartolomeis C, Cucinotta M, Puccini M, Miccoli P. (2008) Unexpected histological findings of lesions diagnosed in the adrenal region in a series of 420 patients submitted to adrenal surgery. Review of our experience. *J Endocrinol Invest* 31(10):873-6.
- Kaplan NM. (2007) Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Con Hypertension* 50:454-458
- Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D (2005) *Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th edition, New York, McGraw-Hill*
- Lam E.Y. *et al* (2006) Mineralcorticoid receptor blockade but not steroid withdrawal reverses renal fibrosis in DOC/salt rats. *Endocrinology* 147:3623-3629
- Lemarié CA, Paradis P, Schiffrin EL (2008) New insights on signaling cascades induced by cross-talk between angiotensin II and aldosterone. *J Mol Med* 86: 673-678
- Lim PO *et al.* (2000) High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens* 14: 311–315
- Lockart M.E., Smith J.K., and Kenney P.J. (2002) "Imaging of adrenal masses", *European Journal of Radiology, February* Vol 41, Issue 2:95-112
- Magill SB *et al* (2001) Comparison of adrenal veins sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metabol* 86:1066-1071
- Mansoor GA *et al* (2002) Unilateral adrenal hyperplasia causing primary aldosteronism: limitations of I-131 norcholesterol scanning. *Am J Hypertens* 15:459-464
- Mattsson C. , Young W.F. Jr (2006) Primary aldosteronism: diagnostic and treatment

strategies. *Nature Clinical Practice* 2: 4

Meyer A et al (2005) Long-term follow-up in after adrenalectomy for primary aldosteronism. *World J Surg* 29:155-159

Miccoli, P. Buccianti, P. Iaconi, M. Conte, L. Decanini, O. Goletti (1995a): Surrénalectomie sous coelioscopie/ deux ans d'expérience. *Lyon Chir* 91: 512-4

Miccoli P, Iaconi P, Conte M, Goletti O, Buccianti P (1995b): Laparoscopic adrenalectomy. *J. Lap. Endos. Surg.* 5 (4): 221-226

Miccoli P, Bendinelli C, Materazzi G, Iaconi P, Buccianti P (1997): Traditional versus laparoscopic surgery in the treatment of Pheochromocytoma: a preliminary study. *J. Laparoendoscopic and advanced surgical techniques* 7 (3)

Miccoli P, Iaconi P et al (2006) *Nuovo trattato di tecnica chirurgica : pancreas-peritoneo-retroperitoneo-surrene-milza, Torino, UTET*

Milliez P. et al (2005) Evidence for an increase rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 45:1243-1248

Mosso L et al (2003) Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 42 :161-165

Mulatero P et al (2004) Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J clin Endocrinol Metab* 89:1045-1050

Mulatero P et al (2005) Diagnosis of surgically-treatable forms of primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rev* 1:259-266

Mulatero P et al (2008) Roles of clinical criteria, computed tomography scan and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1366-1371

Mulholland MW, Doherty GM (2006), Complications in surgery, *Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins*

Nishimura M. et al (1999) Cardiovascular complication in patient with primary aldosteronism. *Am. J. Kidney Dis.* 33: 261-266

Obara T et al (1992) Risk factors associated with postoperative persistent hypertension in patients with primary aldosteronism. *Surgery* 112:987-993

Omura M et al (2002) Unique cases of unilateral hyperaldosteronemia due to multiple adrenocortical micronodules, which can only be detected by selective adrenal venous sampling. *Metabolism* 51:350-355

Omura M et al (2006) Clinical characteristic of aldosterone-producing microadenoma , macroadenoma, and idiopathic hyperaldosteronism in 93 patients with primary aldosteronism. *Hypertens res* 29:883-889

Pitt B et al (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators. *N Eng J Med* 341:709-711

Proye CA et al (1998) Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism ? *Surgery* 124: 1128-1133

Puccini M, Iaconi P, Bernini G, Miccoli P, Lynn JA (1998): Conn syndrome: 14 year's experience from two european centres. *Eur J Surg* 164:811-817

Ribstein L.A. et al (2005) Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16: 1320-1325

Rocha R et al (2002) Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: 1802-1810

Rocha R, Stier C (2001) Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissue. *Trends Endocrinol Metab* 12:308-315

Rossi GP et al (1993) Imaging of aldosterone-secreting adenomas: a prospective comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in 27 patients with suspected primary aldosteronism. *J Hum Hypertens* 7:357-363

Rossi GP et al (1997) Remodeling of the left ventricular systolic function in primary hyperaldosteronism and hypertension. *J Hypertension* 19:147-151

Rossi GP et al (1998) Screening for primary aldosteronism with a logistic multivariate discriminant analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 49 : 713 -723

Rossi GP et al (2004) Primary aldosteronism: a needle in a haystack or a yellow cab on fifth avenue? *Curr Hypertns Rep* 6:1-4

Rossi GP, Bernini G et al (2006) A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 48:2293-2300

Rossi GP, Belfiore A, Bernini GP et al (2007a) Comparison of the captopril and saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 50:424-431

Rossi GP; Belfiore A; Bernini GP et al (2007b) Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J Hypertension* 25 : 1433-1442

Rossi GP et al (2008a) Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and

treatment. *J of hypertension* 4 : 613-621

Rossi GP et al (2008b) Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation. *J Hypertens* 26:989-997

Rossi H et al (2002) Primary hyperaldosteronism in the era of laparoscopic adrenalectomy. *Am Surg* 68:253-256

Rugarli C (2005) *Medicina interna sistematica*, quinta edizione, Masson

Sawka AM et al (2001) Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 135:258-261

Sechi LA et al (2006) Long term renal outcomes in patient with primary aldosteronism. *JAMA* 295: 2638-2646

Schirpenbach C et al (2006) Confirmatory testing in normokalaemic primary aldosteronism: the value of the saline infusion test and urinary aldosterone metabolites. *Eur J Endocrinol* 154:865-73

Shimamoto K. et al (1994) Does insulin resistance participate in an impaired glucose tolerance in primary aldosteronism? *J. Hum. Hypertens.* 8:755-759

Sindelka G. et al (2000) Insulin action in primary aldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 108: 21-30

Stowasser M et al (2005) Evidence of the abnormal left ventricular function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5070-5076

Stowasser M, Gordon RD (2001) Familial hyperaldosteronism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 78:215-229

Sywak M, Pasiaka JL (2002) Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *Br J Surg* 89: 1587-1593

Thompson GB, Young WF (2003) Adrenal incidentaloma. *Curr Opin Oncol* 15:84-90

Tiu SC et al (2005) The use of aldosterone-renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test characteristic under different conditions of blood sampling. *J Clin Endocrinol Metab.* 90 : 72-78

Townsend C Jr (2001) *Sabiston – trattato di chirurgia. Le basi biologiche della moderna pratica chirurgica, I edizione italiana sulla sedicesima americana, Roma, Antonio Delfino Editore*

- Tucker RM et al (1977) Frequency of surgical treatment for hypertension in adults at the Mayo Clinic from 1973 to 1975. *Mayo Clin Proc.* 52:549-555
- Uhrenholt T.R. *et al* (2003) Rapid inhibition of vasoconstriction in renal afferent arterioles by aldosterone. *Circ. Res.* 93: 1258-1266
- Vatter H et al (1985) Primary aldosteronism: diagnosis and non invasive lateralization procedure. *Cardiology* 72(suppl1) : 57-63
- Weinberger MH et al (1979) Primary aldosteronism: diagnosis, localization and treatment. *Ann Intern Med* 90:386-395
- Widimnsky J. *et al* (2000) Impaired insulin action in primary aldosteronism. *Physiol. Res.* 49: 241-244
- Widimnsky J. *et al* (2001) Can primary hyperaldosteronism be considered as a specific form of diabetes mellitus? *Physio. Res.* 50:603-607
- Young WF Jr et al (1996) Primary aldosteronism:adrenal venous sampling. *Surgery* 120:913-919
- Young WF Jr (2003a) Minireview: primary aldosteronism—changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 144: 2208–2213
- Young WF Jr (2003b) Primary aldosteronism—treatment options. *Growth Horm IGF Res* 13 (Suppl A): S102–S108
- Young WF jr et al (2003c) Adrenalectomy for primary aldosteronism; author's reply. *Ann Intern Med* 138:157-159
- Young WF et al (2004) Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery.* 136: 1227-1235